UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1948-1949. — N° 68

LE VENIN DE COBRA EN THÉRAPEUTIQUE OPHTALMOLOGIQUE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le lundi 4 avril 1949

PAR

Etienne GIFFO

Ancien Externe des Hôpitaux,
Diplômé de Médecine du Travail

Né à QUIMPER (Finistère), le 24 juin 1923

Examinateurs de la Thèse

MM. BEAUVIEUX, professeur ..... *Président.*
JOULIA, professeur .....
DUFOUR, professeur ..... *Juges.*
BESSIÈRES, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly, 6

1949

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536518_0044

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1948-1949. — N° 68

LE VENIN DE COBRA EN THÉRAPEUTIQUE OPHTALMOLOGIQUE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le lundi 4 avril 1949

PAR

Etienne GIFFO

Ancien Externe des Hôpitaux,
Diplômé de Médecine du Travail

Né à QUIMPER (Finistère), le 24 juin 1923

Examinateurs de la Thèse

MM. BEAUVIEUX, professeur ..... *Président.*
JOULIA, professeur .....
DUFOUR, professeur ..... *Juges.*
BESSIÈRES, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly, 6

1949

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. N...

ASSESSEUR : M. CHELLE

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. DENIGÈS, H. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY, LABAT, CHARRIER.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale	AUBERTIN.
id	CREYX.	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurg. et gynécol.	MASSÉ.	Clinique chirurg. inf. et orthop.	LOUBAT.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clin. des maladies infectieuses	DAMADE.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.	Chimie biologique et médicale	MACHEBOEUF.
Anatomie pathol. et microsc. clin.	DE GRAILLY.	Physique méd. et pharmaceutique.	PIFFAULT.
Anatomie	VILLEMIN.	Méd. col. et clin. mal. exotiques.	BONNIN.
Anatomie générale et histologie.	G. DUBREUIL.	Clin. malad. cutanées et syphilit.	JOULIA.
Hygiène et clin. de la tubercul.	PIÉCHAUD.	Clin. des mal. des voies urinaires	DARGET.
Médecine légale et déontologie.	DERVILLÉE.	Clin. mal. nerveuses et mentales.	DELMAS-MARSALET.
Electroradiol. et clin. d'él. médic.	REBOUL.	Clin. d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Chimie	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée.	CASTAGNOU.
Matière médicale	GOLSE.	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Pharmacie	VITTE	Clin. méd. des mal. des enfants.	FONTAN.
Physiologie	FABRE.	Botanique et cryptogamie	GIRARD.
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.		

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. PERRENS (Maladies mentales) — DUFOUR (Anatomie); MESNARD (Pharmacie).

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

MAITRE DE CONFÉRENCES

M. BLANQUET (Physique pharmaceutique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	N...	Chimie biologique	TAYEAU.
Physiologie	N.	Obstétrique	N.
Médecine générale	BROUSTET.	id.	MAHON.
id	SARIC.	Ophtalmologie	BESSIÈRE.
id	DUBARRY.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	F.-J. TRAISSAC	Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
id.	BERGOUIGNAN.	Histologie	MAYER.
Pédiatrie et puériculture	VERGER.	Physique médicale	N...
Chirurgie générale	N...	Chimie gén. pharm. et toxicol.	N...
id.	MAGENDIE.	Histoire natur. méd. et parasitol.	N...
id.	POUYANNE.	Pédiatrie et Puériculture	VERGER.
id.	LAUMONIER	Méd. légale et méd. du travail.	L'ÉPÉE.
id.	CHAVANNAZ.	Electroradiologie	LACHAPÈLE.
		Odonto-stomatologie	MARONNEAUD.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	N...	Organographie et Physiologie végétale	TEMPERE.
Accouchements	PERY.	Bactériologie	MOUREAU.
Puériculture	VERGER.	Physiologie	Mlle ROUGIER
Urologie	N.	Chimie biologique	N.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.	Parasitologie et biologie appliqu.	PAUTRIZEL.
Ophtalmologie	N.	Pathologie chirurgicale	LAUMONIER.
Anatomie	RIGAUD.		
Chimie minérale	N.		

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A CEUX QUI ONT CRÉÉ
OU QUI MAINTIENNENT
LA TRADITION MEDICALE DE MA FAMILLE

Docteur Pierre GIFFO
In memoriam.

Docteur Albert BONNEAU
In memoriam.

Docteur Alexandre GIFFO
In memoriam.

A MON PERE

Le Docteur Félix GIFFO

Docteur Maurice DE GAYE
Docteur Pierre BONNEAU
Docteur Jean FABIER

A MA MERE

A MA FEMME

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A Monsieur le Professeur R. SIGALAS

Professeur de Zoologie et de Parasitologie,
Directeur du Laboratoire maritime de l'Ecole des Hautes Etudes de Paris,
Directeur honoraire de la Station biologique d'Arcachon,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

A Monsieur le Professeur L. MASSÉ

Professeur de Clinique chirurgicale et gynécologique,
Associé national de l'Académie de Chirurgie,
Membre associé de l'Association internationale de Chirurgie,
Chirurgien des Hôpitaux,
Ophtalmologiste des Hôpitaux.

En remerciement pour l'accueil si délicat qu'il a bien voulu nous réserver.

A Monsieur le Docteur H. FROMAGET

A Monsieur le Docteur J.-G. NICOLAS

A Monsieur le Docteur J. TEULIÈRES

A Monsieur le Docteur R. GARIN

A NOS JUGES :

Monsieur le Professeur agrégé BESSIÈRES

Ophtalmologiste des Hôpitaux.

Monsieur le Professeur DUFOUR

Chef des travaux anatomiques.
Chirurgien des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier d'Académie.

En souvenir de ceux dont nous gardons pieusement la mémoire.

Monsieur le Professeur JOULIA

Professeur de Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.
Officier d'Académie.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BEAUVIEUX

Professeur de Clinique ophtalmologique,
Ophtalmologiste des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.

A la paternelle bonté dont vous ne vous êtes pas départi à mon égard au cours des six années que j'ai passées à votre service, je ne puis mieux répondre qu'en vous assurant de mon filial et très respectueux attachement.

LE VENIN DE COBRA
EN THÉRAPEUTIQUE OPHTALMOLOGIQUE

LES ORIGINES

La période scientifique et expérimentale de l'étude des venins, en vue de leur utilisation thérapeutique, a été ouverte en 1893 par les recherches de MM. C. Phisalix et G. Bertrand qui, s'inspirant des travaux de Pasteur sur l'atténuation des toxines bactériennes, découvrirent la sérothérapie antivenimeuse, lointaine descendante des trochisques de vipère de Galien. Ce magistral premier pas ne devait, après bien des tâtonnements et grâce à des circonstances fortuites et à la perspicacité des observateurs qui surent en tirer les conclusions, conduire aux applications de la cobrathérapie, dans notre domaine ophtalmologique, que quarante ans plus tard.

Cette thérapeutique s'inscrit cependant dans la ligne des plus vieilles traditions médicales. Animal sacré des Egyptiens, divin attribut d'Asclepios, le serpent est resté l'emblème de la médecine. Andromachos, reconstituant pour Néron l'antidote de Mythridate, fait entrer la poudre de vipère dans la composition de sa fameuse thériaque qui devait conserver, dix-huit siècles durant, la faveur des thérapeutes, aux côtés du benzoarn animal, de l'emplâtre de Vigo, et de l'orviétan. Les noms d'Anthime Mufa, médecin de César-Auguste, de Cardanus, de Galien, de Dioscoride, de Paracelse, de Moyse Charas, apothicaire artiste de Louis XIV, de Fran-

cesco Rédi, médecin de Ferdinand II de Toscane, de Felice Fontana, jalonnent l'histoire des recherches empiriques que résume si magistralement Phisalix :

« Broyés vivants et mis en cataplasmes, desséchés et pulvérisés, empalés et exposés au feu du brasier, fondus au bain-marie pour en retirer la graisse qui passait pour faciliter l'accouchement, ils ont servi en élixirs, potions, pilules, onguents, emplâtres, huiles essentielles, associés en général à d'autres substances, pour constituer des drogues complexes qui devaient guérir tous les maux. »

Puis, tout cet empirisme sombre dans le discrédit et, mise à part la survivance de la thériaque jusqu'en 1908, seules les écoles homéopathiques établissent une liaison entre les siècles passés et la thérapeutique moderne. Ces écoles nous ouvraient d'ailleurs plus spécialement la voie, car c'est à la sécrétion venimeuse qu'elles recouraient, contrairement aux médecins du Moyen Age et de l'Antiquité qui utilisaient le corps du serpent, à l'exclusion souvent de sa tête. Il faut cependant citer parmi leurs précurseurs les empiriques hindous qui, depuis des temps immémoriaux, considéraient le venin de cobra comme la panacée universelle.

Au siècle dernier, Lucien Bonaparte renouvelle la question en ouvrant les études sur la chimie des venins, suivi par Weyr-Mitchell, Reicher et Pedler. De ces études, il ne sort pas immédiatement de résultats pratiques et Viaud-Grand-marais écrit en 1886 :

« Nul profit thérapeutique n'a encore été tiré des venins, et l'homme n'a utilisé cet agent puissant que comme instrument de destruction et de mort. »

Sept ans plus tard, les travaux de Phisalix et Bertrand lui donnaient une première et glorieuse réponse.

Par-delà le bouillon de vipère de la marquise de Sévigné, la médecine moderne rejoignait les pèlerins d'Epidaure.

HISTORIQUE

« La participation que nous avons à la connaissance de la vérité, quelle qu'elle soit, ce n'est pas par nos propres forces que nous l'avons acquise. »

MONTAIGNE, *Pensées*, II, 17.

L'histoire de l'utilisation du venin de cobra en thérapeutique ophtalmologique est courte.

Après les travaux du Professeur Calmette sur l'utilisation de ce venin dans le traitement de l'épilepsie, après ceux de MM. Bouché et Hustin qui l'employaient pour provoquer un choc vasotrophique, et ceux du Professeur Laignel-Lavastine, qui recherchait ses effets sur les psychopathies, il faut arriver en 1930 pour le voir utiliser régulièrement en thérapeutique. Monaelesser, de New-York, et Taguet, de Paris, emploient le venin de cobra dans la lutte contre les algies des cancéreux et des tabétiques. Pascalini et Clément rapportent les excellents résultats produits par la cobrathérapie à l'égard des phénomènes douloureux, œdémateux et spasmodiques du cancer et de la tuberculose laryngée. Une interprétation excessive des faits fit espérer que le venin possédait une action sur les tumeurs malignes elles-mêmes. Cet espoir, déçu par la suite, jeta un certain discrédit sur le nouvel agent thérapeutique. Mais M. le Professeur Laignel-Lavastine et M. Koressios, continuant leurs travaux, découvraient l'action vaso-motrice du venin et cherchaient à regrouper, autour de cette notion, ses différents aspects pharmaco-dynamiques. Le pouvoir hypotenseur sur la circulation générale et l'action vaso-motrice au niveau de la rétine apparaissaient. M. le Professeur Bailliart, MM. Vernes, Tille et Koressios précisaient

ce dernier point et ses applications à la thérapeutique ophtalmologique.

En 1935, M. Koressios faisait une mise au point des connaissances sur l'action physiologique et les indications thérapeutiques du venin. La même année, le Docteur Chassaing consacrait sa thèse à la cobrathérapie des affections vasculaires de l'œil.

Depuis lors, un certain nombre de publications ont relaté les résultats de travaux cliniques concernant particulièrement le traitement d'algies de toutes sortes, celui de l'hypertension artérielle et celui des affections vasculaires du fond d'œil. Un rapport de Manès a été présenté au Congrès argentin d'ophtalmologie de 1936, et en 1940, Macht, de Baltimore, auteur de nombreux travaux sur la matière, résumait pour la Société américaine de thérapeutique les connaissances concernant la pharmacologie et les applications thérapeutiques du venin de cobra.

LE COBRA

Origine et préparation du venin.

En raison de ses propriétés fortement neurotoxiques et très peu hémolytiques, c'est le venin du cobra tripudians ou cobra capel qui a été jugé le plus propre à l'emploi thérapeutique, cet emploi étant limité à l'origine à l'atténuation des algies en général et des algies cancéreuses en particulier. C'est ce même venin que nous avons utilisé uniformément en thérapeutique ophtalmologique, non parce que nous lui attribuons une valeur spéciale dans ce domaine, mais parce qu'il existe sous des formes commercialisées extrêmement maniables, et dont l'inocuité a déjà fait amplement ses preuves.

Le cobra tripudians est un colubridé protéroglyphe élapiné du genre naja. Il se rencontre rarement en Afrique, mais en grande abondance en Indochine, aux Indes, à Ceylan, en Birmanie, aux Indes néerlandaises et aux Philippines. La propriété qu'il présente de dilater son cou en forme de coiffe, par écartement des premières côtes, lui a valu le nom de cobra capel. Il porte sur cette même partie une marque en lunette qui est à l'origine de son surnom bien connu de serpent à lunettes.

Bien que moins puissant que son proche parent, le cobra royal, le naja capel atteint ou dépasse 2 mètres. Carnassier, il se nourrit de petits animaux et s'attaque à l'homme, et l'indigène, généralement très peu vêtu dans ces contrées et par suite mal défendu contre ses attaques, lui paie un lourd tribut, car sa morsure est fatale dans plus des deux tiers des cas.

On a cherché à élever le cobra, en cage ou en semi-liberté

dans des fermes aménagées très ingénieusement aux Indes et en Indochine. Mais ces élevages n'ont pas répondu aux espoirs que l'on avait fondés sur eux, et la chasse reste le moyen le plus employé de se procurer le venin. Pendant les crues annuelles du Mé-Kong, en particulier, les serpents se réfugient sur des éminences où on les capture en grand nombre. Les glandes venimeuses immédiatement prélevées et placées dans de la glycérine sont adressées à l'Institut Pasteur de Saïgon. Le venin extrait est desséché dans le vide sans être chauffé. Il se concrète en fines paillettes qui se conservent parfaitement en présence d'un gaz inerte.

C'est sous cette forme sèche que le venin parvient en France en tubes scellés et sous azote, conditions qui évitent les auto-fermentations.

Ce produit, redissous, retrouve toutes ses propriétés toxiques.

CONSTITUTION CHIMIQUE DU VENIN

Armstrong donne l'analyse élémentaire suivante :

C	=	43,04 %
H	=	7 %
N	=	12,45 %
S	=	2,50 %
Zn	=	traces
Cendres	=	en petite quantité.

Le venin brut est constitué par un mélange en proportions variables de matières albuminoïdes, de matières grasses, de substances protéiques et de sels.

Dans cet ensemble extrêmement complexe, les travaux de MM. Taguet et Rousseau ont mis en évidence, outre des albumines hétérogènes dénuées de propriétés fermentaires, une dizaine de substances :

— une neurotoxine, la plus importante de ces substances, qui, par ses propriétés antalgiques, a attiré l'attention, en premier lieu ,sur le venin de cobra comme agent thérapeutique;

— une phosphodiastase et une diastase protéolytique, ferments susceptibles de réaliser une lyse cellulaire et dont la présence a fait naître, dans le domaine de la thérapeutique du cancer, des espoirs que les essais cliniques ont quelque peu déçus;

— une thrombase;

— une kinase;

— une bactériolysine, peu active et qui ne suffit pas à assurer la stabilité du produit;

— une hémolysine,
— une cytolysine,
— une hémorragine,
} en très faible quantité;

— le zinc, que décèle à l'état de traces l'analyse élémentaire, semble jouer un rôle de catalyseur dans les actions fermentaires.

Le venin de cobra en solution est altéré par l'air, la lumière et la chaleur, détruit par les rayons U. V., les rayons X et le radium. Son pouvoir toxique est atténué à la température de 65. Il l'est également par l'alcool, l'éther, le chloroforme, les acides forts et les alcalis caustiques.

Les sels d'or et d'argent, en solution à 1 %, suppriment l'activité du venin.

L'hypochlorite de chaux à 1 % atténue la toxicité du venin et sert à la préparation du vaccin antivenimeux (Calmette).

L'iode et l'iodure de potassium sont des antagonistes du venin de cobra et peuvent donner, quand ils sont introduits en même temps que lui dans l'organisme, des accidents graves.

La nature des diastases du venin de cobra est encore fort mal élucidée. La neurotoxine surtout a retenu l'attention des chercheurs et, écartant l'hypothèse d'un alcaloïde, on l'a longtemps considérée comme une toxalbumine ou, plus précisément, comme une toxoprotéine (Desgrez). Des travaux américains de ces dernières années, rapportés par Macht, contestent cette hypothèse et présentent la neurotoxine comme un glucoside. Très récemment, MM. Binet et Wellers, sans préciser la nature de la neurotoxine, ont mis en évidence l'existence de trois liaisons — SS — dans sa molécule et affirment que ce sont ces liaisons qui conditionnent son activité. Leur réduction par le cyanure de potassium, en groupement —SH, supprime cette activité et abolit la toxicité du venin.

Enfin, et ceci est capital dans le domaine que nous nous sommes proposé d'explorer, le venin de cobra a une action particulière au niveau des filets nerveux neuro-végétatifs et des artérioles et capillaires. Cette propriété, bien mise en évidence par les travaux du Professeur Laignel-Lavastine, de MM. Bailliart, Vernes, Koressios, Tillé, Gautrelet et Chassaing entre autres, a pris une grande importance au cours de ces dernières années, mais son support chimique n'a pas été élucidé.

Gautrelet conteste l'originalité de ce pouvoir et en fait une manifestation secondaire de l'action cytolytique du venin, par l'intermédiaire d'une libération d'histamine.

Le problème de la purification du venin.

La présence d'une très forte proportion d'albumines hétérogènes sans valeur thérapeutique et génératrices de réactions de choc, et de substances hémolytiques et hémorragiques, pose le problème de la purification du venin. D'autre part, celui-ci n'est pas spontanément stérile, et sa faible résistance à la chaleur rend délicate sa stérilisation.

La plupart de nos devanciers, dans le domaine de la cobrathérapie en ophtalmologie, ont utilisé des venins bruts, préparés selon la technique de Calmette, par dilution et tyndallisation, et ont démontré leur très nette supériorité sur les venins filtrés, mais M. Koressios, entre autres, a bien montré également les inconvénients de ce produit brut, générateur d'accidents parfois sérieux. Nous avons préféré les venins purifiés selon la technique de MM. Dumatras et Taguet, qui sont débarrassés de leurs albumines hétérogènes et stérilisés sans filtration. Ils nous ont paru jouir de toutes les propriétés thérapeutiques du venin brut, et nous n'avons observé avec eux que des réactions sans aucune gravité.

Technique de la purification du venin.
(Selon MM. DUMATRAS et TAGUET.)

Le complexe lipo-protéique que représente la sécrétion venimeuse du cobra renferme une masse de protéines hétérogènes choquantes et thérapeutiquement inactives, qui peut atteindre 80 % du venin total. Il y a donc un gros intérêt à éliminer ces protéines ou, tout au moins, à en réduire la quantité, à la condition, bien entendu, de ne pas attenter à l'intégrité de la partie active.

Pour arriver à ce résultat, le venin total desséché est redissous dans du sérum physiologique et soumis à des tyndallisations successives qui le débarrassent d'une partie de ses protéines, de la totalité de ses germes microbiens, et de l'hémolysine. En cet état de purification partielle, le venin de cobra conserve une portion protéique qu'il est impossible d'enlever par la chaleur, sans détruire, du même coup, les éléments thérapeutiquement utilisables. Cette portion protéique hétérogène est cependant tout à fait indésirable, d'abord parce qu'elle est fortement sensibilisante, et ensuite parce qu'elle s'oppose à l'action neurotrope.

Dans l'impossibilité d'isoler les substances chimiquement non définies à l'heure actuelle, qui sont le support des diverses propriétés du venin, on n'a pu que supprimer celle qui exerce cette action antagoniste à l'égard de la substance neurotrope. Il n'était pas question de faire intervenir ici une filtration sur bougies, qui eut retenu simultanément les colloïdes utilisables, et l'on a eu recours à une précipitation globale des protéines et à une redissolution fractionnée qui aboutit au résultat désiré.

Le produit ainsi obtenu, partiellement déprotéiné, est rendu très peu réactionnel et, suractivé, est capable d'agir thérapeutiquement à des doses très faibles de l'ordre du 1/20.000 de la dose mortelle.

Après un premier titrage, il est dilué dans un soluté physio-

logique à 7,5 ‰ pour les solutions injectables, et dans un soluté physiologique à 14 ‰ pour les solutions instillables dans le cul-de-sac conjonctival.

Il est ensuite réparti en ampoules stériles qui sont aseptiquement remplies sous la cloche à vide, puis fermées au chalumeau et stérilisées, enfin, par plusieurs tyndallisations successives, à faible température.

Des vérifications bactériologiques et des titrages de contrôle sont effectués ensuite à différentes reprises avant l'utilisation du produit.

Conservation des solutions de venin.

La durée de conservation intégrale du venin, dans de bonnes conditions, excède sept années. La chaleur lui est nuisible, mais encore faut-il, pour que cette action néfaste se fasse sentir, qu'elle s'exerce longtemps. L'étude d'ampoules qui ont circulé deux ans en Afrique Equatoriale dans de très mauvaises conditions a permis de constater que leur titre biologique a diminué de 1/10 environ, sous l'influence de la chaleur, tandis que leur stérilité est restée parfaite.

ACTION PHYSIOLOGIQUE DU VENIN DE COBRA

L'action physiologique du venin de cobra a été l'objet de très nombreuses études. Celles-ci ont été condensées en 1935 par Koressios, et reprises par Chassaing. Parallèlement, des auteurs américains s'attachaient à la question et en poursuivaient l'approfondissement. Parmi ceux-ci, nous citerons en particulier Macht, de Baltimore, dont l'œuvre expérimentale est considérable. Les résultats de ces travaux débordent le cadre de cette étude, et nous rappellerons seulement ceux qui sont susceptibles de nous guider dans le domaine de nos essais thérapeutiques.

Avec les venins purifiés que nous avons utilisés et aux doses où nous en avons usé, les manifestations d'intoxication bulbaire classique : bradycardie, apnée, phénomènes syncopaux, n'existent pas. Le pouls et l'électrocardiogramme ne sont pas influencés. Les modifications de la crase et de la formule sanguines sont absolument négligeables. La composition de l'urine et du liquide céphalo-rachidien est inchangée. L'élévation thermique n'a pas été retrouvée. Les manifestations anaphylactiques sont réduites à une réaction cutanée, très inconstante, au lieu de l'injection, et à une réaction prurigineuse généralisée, tout à fait exceptionnelle.

Le muscle strié normal n'est pas modifié. Dans la maladie de Parkinson, la contracture est d'abord accentuée (Koressios), puis une détente survient secondairement, et cet effet durable a pu être utilisé en thérapeutique (Macht).

Bouché et Hustin ont montré que le muscle lisse réagit par une contraction initiale et un relâchement secondaire, en particulier au niveau du tube digestif. Cette réaction s'est

traduite en cliniques par des incidents digestifs qu'a décrits Koressios, mais que nous n'avons jamais observés avec le venin purifié.

Deux aspects de l'action physiologique du venin de cobra revêtent une importance spéciale en thérapeutique ophtalmologique : ce sont l'action vasculaire et l'action sur le système nerveux.

Action vasculaire.

L'action du venin sur les vaisseaux est extrêmement complexe. Le Professeur Bailliart, MM. Vernes et Koressios ont bien mis en évidence la contraction initiale des artérioles et capillaires périphériques, phénomène que l'on observe avec bon nombre de vaso-dilatateurs. Celle-ci est manifeste au niveau de la rétine, en particulier, et la tension artérielle locale marque une ascension nette, conséquence logique de ce ralentissement de la circulation locale, selon un processus qui a bien été expliqué par le Professeur Bailliart. Simultanément, la tension artérielle générale baisse, et ceci crée une association apparemment contradictoire. Mais Mme Phisalix nous fournit une explication satisfaisante du phénomène en montrant que les différents territoires vasculaires répondent différemment à l'action des venins, et qu'il semble se produire une dilatation des vaisseaux splanchniques parallèle à la constriction des artérioles et capillaires périphériques.

Sans doute faut-il attribuer à la vaso-constriction périphérique initiale l'effet hémostatique des venins, qui a été utilisé en particulier en thérapeutique gynécologique et, par applications locales, dans la thérapeutique des hémorragies des cancers ulcérés. Cet effet semble se manifester également, bien que de façon moins aisément constatable, dans les états hémorragiques de la rétine.

La vaso-constriction périphérique et l'hypotension générale initiales sont transitoires, ce qui explique qu'elles aient été longtemps mises sur le compte d'un choc protéotoxique.

Au bout d'une demi-heure, la vaso-constriction cède, tan-

dis que la tension artérielle remonte à son chiffre antérieur chez l'homme normal. Chez le sujet pathologique, une vaso-dilatation secondaire, durable, apparaît et se double d'une persistance de l'hypotension plus ou moins marquée, mais souvent très nette et durable.

Nous pouvons donc considérer le venin de cobra comme un vaso-dilatateur périphérique et un hypotenseur à action modérée et durable. Il semble bien que ce soit surtout ainsi qu'il agit dans les affections du nerf optique, de l'uvée et de la rétine, où la part de l'élément vasculaire est si importante.

Quant au mécanisme intime de cette action vaso-motrice, il n'est pas encore totalement élucidé. Cependant, les travaux expérimentaux de M. le Professeur Laignel-Lavastine, de MM. Vernes, Koressios, Gautrelet, Halpern, de Mlle Wurmser, tendent à réduire notablement l'importance d'une action sur le système vago-sympathique, tout en réservant un certain rôle au méta-sympathique, et ils insistent sur la probabilité d'une action directe sur la paroi des capillaires. Cette action serait le fait d'une libération d'histamine sous l'influence de lysocytines qui proviendraient de la dégradation des licithines par des lécithases. En dernière analyse, l'action vaso-motrice périphérique et l'hypotension durable qui lui semble liée seraient donc essentiellement une manifestation de l'action cytolytique du venin.

Action du venin sur le système nerveux.

Le venin de cobra fait preuve d'une affinité évidente à l'égard de la cellule nerveuse.

La morsure du serpent entraîne, en effet, des accidents qui signent cette affinité : en dehors des signes de grave intoxication bulbaire : syncope, bradycardie, apnée, on note des paralysies progressives des membres, du releveur de la paupière, des masticateurs. Au cours de ses recherches expérimentales, le Professeur Calmette lui-même fut mordu au

doigt par un cobra et présenta une paralysie temporaire du bras. M. Koressios rapporte l'observation d'une paralysie radiale temporaire à la suite d'une injection de venin dans les muscles du bras. Levent et Billiottet à sa suite ont bien montré que cette affinité pour les tissus nerveux peut être mise en évidence *in vitro*.

Depuis 1930, à la suite des travaux de Monaclesser et Taguet sur le pouvoir antalgique du venin, il parut donc tout naturel d'attribuer ce pouvoir à l'action d'une neurotoxine, et les chercheurs voulurent en expliquer le mécanisme intime. Le 14 mars 1933, le Professeur Calmette déclarait, dans une communication à l'Académie de Médecine :

« Nous ne pouvons faire à ce sujet que des hypothèses, mais il en est une qui au moins est basée sur notre connaissance de l'affinité très particulière que possède ce venin, pour certains phosphatides qui entrent dans la constitution de la cellule nerveuse, en particulier pour la lécithine. Nous avons, pour nous guider à cet effet, les travaux de Kyes sur la cobra-lécithine et ceux, plus récents, de notre regretté collègue Delezenne avec Mlle Ledept sur la lysocithine, diastase du venin et des nucléines, qui hydrolyse la lécithine de l'œuf de poule. Alors, on peut supposer que le venin de cobra, au contact de la cellule nerveuse et à doses infra-mortelles, entre en combinaison avec les phosphatides (lécithines) de cette cellule et produit un complexe (venin-lysocithine) qui supprime la sensibilité à la douleur sans nuire à la conductibilité motrice. »

Cette lysocithine de Delezenne est une substance cristallisable, dont on connaît la formule chimique : c'est l'éther palmito-phospho-glycérique de la choline.

Cette substance, fortement cytotoxique et cytolytique, voit — selon Mlle Ledept — ces propriétés inhibées par le cholestérol. Sa rencontre avec le cholestérol cellulaire ou sanguin la priverait de son pouvoir gênant de cytolyse.

Pour logique et séduisante que soit cette théorie, elle n'est cependant pas sans fissures. En effet, M. Dumatras a pu injec-

ter la lysocytine pure à l'homme ou à l'animal sans provoquer le moindre effet sédatif. Il faudrait donc admettre qu'elle n'agit qu'à l'état naissant. Enfin, le Docteur Billiottet, dans sa thèse de 1936, émet l'hypothèse qu'elle n'agit qu'en synergie avec d'autres diastases contenues dans ce complexe si touffu qu'est le venin.

Cependant, les travaux de M. Koressios ont bien montré que ces explications, valables sans doute lorsqu'il s'agit de fortes doses de toxines, ne semblent plus l'être aux très faibles doses utilisées en thérapeutique, où il n'est plus question d'une imprégnation de la cellule nerveuse. Une certaine inconstance des effets produits et l'observation de phénomènes paradoxaux de recrudescence des douleurs après administration de doses trop élevées, l'action sédative particulièrement nette dans des cas où des troubles circulatoires accompagnent les douleurs et cèdent avec elle, en tout ou en partie, tous ces faits ont amené M. Koressios à attribuer le pouvoir antalgique du venin à petites doses, non à une action élective sur le tissu nerveux, mais à son action vaso-dilatatrice.

Il est incontestable que cette théorie éclaire grandement les modalités de l'action sédative du venin dans les algies des cancéreux qui vont de pair avec des perturbations évidentes de la circulation. Il n'en est peut-être plus tout à fait ainsi lorsqu'il s'agit des algies tabétiques, zostériennes, rhumatismales, des névralgies trigéminales ou sciatiques, de l'angine de poitrine, de la migraine ou des algies des parkinsoniens.

D'autre part, l'argument de M. Koressios, qui s'appuie sur les faibles doses utiles en thérapeutique, sans être détruit, est sans doute quelque peu ébranlé par le fait prouvé par MM. Dumatras et Taguet, par le Docteur Billiottet, et également par les résultats que nous avons obtenus et qui consistent en l'amélioration des effets sédatifs par l'utilisation du venin *loco dolenti* par la voie intradermique. La concentration locale semble donc avoir une certaine influence. Evidemment, il n'est pas prouvé cependant que ce soit par action

neurotoxique, et certains auteurs, particulièrement Donatelli, ont rapproché ces résultats de ceux que produit l'histamine. La question se complique encore lorsqu'on constate que ces injections locales suppriment, selon un très fort pourcentage, les névralgies zostériennes dont, classiquement, l'origine n'est pas périphérique.

Les travaux de Macht, de Baltimore, ont enfin ouvert de nouveaux horizons. Cet auteur ne met pas en doute que l'action sédative du venin de cobra, administré par voie générale à l'égard d'algies extrêmement variées, s'exerce au niveau des centres nerveux. Il l'attribue à l'activité d'une neurotoxine, qui serait, très vraisemblablement, un glucoside capable de modifier les processus d'oxydation de la substance cérébrale.

Il met en évidence simultanément que cette action analgésique s'accompagne de modifications du psychisme. Le sujet ressent une impression de bien-être et d'euphorie que nous avons souvent remarquée chez nos malades. Par des expériences d'ordre psycho-technique, il a pu se rendre compte d'une accélération de l'association des idées et de l'activité mentale, et d'une amélioration de l'attention, et il oppose ces faits à ceux qui s'observent dans l'utilisation de la plupart des analgésiques, et particulièrement des opiacés. Ce n'est d'ailleurs pas le seul contraste : les réflexes et la coordination neuro-musculaires sont également améliorés. Les acuités sensorielles, qu'il s'agisse de l'olfaction, de l'audition ou de la vision, sont élevées, et le champ visuel est élargi.

De ces observations, Macht déduit que le siège de l'action analgésique du venin ne peut être cortical, et il tend à le situer au niveau de l'hypothalamus.

Comment conclure au milieu de ces théories apparemment divergentes, étayées par des travaux considérables et émises par des hommes d'une si haute compétence ? Peut-être ne faut-il pas chercher à tout prix une solution unique, mais au contraire faire preuve d'éclectisme. L'activité antalgique du venin reste une certitude, que par son action vasculaire il

lève des compressions et améliore des conditions locales, que par son action sur les fibres nerveuses périphériques il isole une source d'excitations douloureuses, ou que par son action infracentrale il libère la personnalité consciente des contingences de son support matériel.

Action du venin de cobra sur l'œil.

Peu d'éléments nouveaux ont été apportés au sujet de l'action physiologique du venin de cobra sur l'œil depuis les travaux de MM. Bailliart, Tillé, et Koressios, qui datent des environs de 1935.

A la suite de ses expériences initiales sur le lapin, M. Koressios conclut :

« Chez le lapin, consécutivement à une injection sous-conjonctivale de 1/50 de milligramme ou à une instillation de quelques gouttes d'une solution au 1/50 de milligramme de venin de cobra, pour 1 cm³ d'eau distillée, nous avons noté les résultats suivants :

» *a*) contraction très vive de l'iris pendant une demi-heure environ;

» *b*) aucune modification de la tension oculaire;

» *c*) dilatation des artérioles de la rétine. »

Après injection dans les muscles du bras de 1/50 de milligramme de venin de cobra, dilué dans 2 cm³ d'eau distillée, M. Koressios constate chez l'homme :

1° une très vive contraction de la pupille, qui dure une demi-heure environ;

2° aucune modification de la tension oculaire chez le sujet pathologique;

3° le calibre des artères est peu modifié chez l'individu normal.

Chez le malade atteint de lésions des vaisseaux rétiniens, on assiste, par contre, à une première phase de contraction des artérioles, à laquelle succède le retour à l'état normal, et à une deuxième phase de dilatation moins appréciable que la première phase de contraction;

4° la tension artérielle rétinienne s'élève. Cette élévation survient dans les dix minutes qui suivent l'injection intramusculaire de la solution de venin et dure une demi-heure environ. Elle est beaucoup plus marquée chez le sujet pathologique.

Ces différences de degré entre les réponses des vaisseaux normaux et celles des vaisseaux pathologiques doivent être mises en parallèle avec les différences des modifications de la tension artérielle générale que l'on observe chez les sujets sains et chez les hypertendus.

Il est intéressant de noter que la tension du liquide céphalo-rachidien n'est pas modifiée parallèlement à celle de l'artère centrale de la rétine. Au contraire, elle s'abaisse au moment où celle-ci s'élève et revient, par la suite, à la normale.

Selon MM. Tillé et Koressios, l'injection intramusculaire du venin détermine une modification quasi instantanée de la vision, particulièrement chez les sujets pathologiques, et ils ont cherché à établir un parallèle entre les modifications immédiates de l'acuité visuelle et l'apparition de l'hypertension artérielle rétinienne primaire chez des sujets présentant différentes affections du fond d'œil : capillarites, rétinopathies hypertensives, glaucomes, atrophies postnévritiques et autres. Ils ont noté une amélioration de l'acuité suivant un pourcentage considérable. Quant à l'élévation de la tension artérielle rétinienne, ils l'ont trouvée fréquemment, mais non de façon constante. Il semble exister une certaine indépendance de l'amélioration de l'acuité à l'égard de cette élévation tensionnelle. Il ressort d'ailleurs de leurs travaux que l'hypertension primaire ne dure guère qu'une demi-heure,

tandis que l'élévation de l'acuité persiste trois semaines au moins. « Cependant, concluent-ils, en gros et dans la majorité des cas; l'amélioration de l'acuité est d'autant plus accentuée que la pression rétinienne s'est élevée davantage. »

Les auteurs n'en déduisent pas formellement l'existence d'une relation de cause à effet. Peut-être faut-il y voir la signature d'une origine commune qui serait la faculté de réponse plus ou moins vive du territoire vasculaire à l'incitation venimeuse.

Dans des travaux plus récents, Macht a étudié les modifications de la vision chez l'homme normal sous l'influence du venin, et conclut qu'il provoque une élévation de l'acuité visuelle, qui passe de 10 à 15 ou même 20/10, et simultanément un élargissement du champ visuel, peu sensible pour le blanc, mais beaucoup plus marqué pour le bleu, le rouge et le vert, suivant un ordre croissant. Il attribue cette action stimulante du venin sur la vision à son influence sur la circulation rétinienne d'une part, et à une action directe sur le cerveau d'autre part.

Personnellement, nous n'avons pas repris des travaux sur les modifications de la tension artérielle, ni sur celle du champ visuel pour les différentes couleurs. Mais nous devons dire que, dans les conditions de notre expérimentation, nous n'avons que rarement noté une amélioration immédiate de l'acuité. Par contre, nos observations ont abouti à un pourcentage très considérable d'améliorations de l'acuité après des injections répétées et échelonnées sur des traitements de longue durée. Et ici se pose le problème des modalités de l'action secondaire et durable du venin, qui nous intéresse beaucoup plus, en tant que praticien, que son action primaire, puisqu'elle commande le pouvoir thérapeutique du venin dans les affections vasculaires de l'œil.

Il semble qu'il faille l'attribuer, pour une bonne part, à ses propriétés vaso-dilatatrices, qui s'exerceraient surtout sur les capillaires. C'est ainsi que Carmi l'expliquait récemment dans une communication à la Société d'ophtalmologie lom-

barde. Cependant, nous avons été frappé, au cours de quinze mois d'observations cliniques quotidiennes, de l'extrême discrétion des modifications d'aspect du fond d'œil chez les malades que nous avons traités, discrétion qui contrastait violemment avec des résultats fonctionnels très souvent satisfaisants, et parfois vraiment spectaculaires. Nous ne pouvons, dès lors, nous empêcher de revenir avec quelque complaisance, au moins à titre complémentaire, à l'hypothèse de Macht relative à l'influence encore mal connue, mais empiriquement constatée, du venin sur les centres cérébraux.

TOLERANCE DE L'ORGANISME A L'EGARD DU VENIN

L'organisme fait preuve d'une très large tolérance à l'égard du venin purifié utilisé aux doses thérapeutiques.

Les accidents bulbaires sont inconnus. Le choc, signalé exceptionnellement par Koressios, ne s'est jamais présenté au cours de nos travaux, bien que nous ayons parfois administré le venin à la dose relativement élevée de 10 unités souris. Après les injections sous-cutanées, nous avons constaté une manifestation d'ordre anaphylactique, au niveau du point d'injection, dans environ 20 % des cas. Cette manifestation se produit, soit dès la première injection, soit en cours de traitement. Elle apparaît quelques heures après la piqûre et consiste en un gonflement avec induration, rougeur et chaleur, dans une zone d'environ 20 centimètres de diamètre. Cette zone est le siège d'une douleur analogue à celle que produit un phlegmon au début, et il en résulte une certaine impotence, atténuée par l'application de compresses chaudes.

Tous ces phénomènes rétrocèdent en vingt-quatre à quarante-huit heures; il suffit d'ailleurs de faire les injections suivantes intramusculaires, pour éviter absolument le retour de ces manifestations, qui, bien que sans danger, sont suffisamment désagréables pour nous avoir contraint à suspendre les traitements avant que nous n'ayons eu recours à ce petit artifice technique.

Exceptionnellement, environ dans 3 à 4 % des cas, nous avons noté un prurit plus ou moins généralisé, dont la durée n'excède pas quarante-huit heures après l'injection.

Aux très faibles doses, que nous utilisons en particulier par la voie intradermique, dans le traitement des algies, les manifestations anaphylactiques sont absolument inexistantes.

Les travaux de Hayman et Macht ont montré l'innocuité de la cobrathérapie prolongée à l'égard du foie et du rein, aussi bien chez l'animal de laboratoire que chez l'homme. La composition chimique de l'urine et du liquide céphalo-rachidien reste inchangée. Les diarrhées que peuvent déclencher les fortes doses n'apparaissent pas aux doses que nous utilisons. Les modifications de la crase et de la formule sanguines sont négligeables. Les hémorragies en particulier, signalées par Koressios, n'ont jamais été retrouvées par les auteurs américains, ni par nous.

Le pouls et l'électrocardiogramme ne sont pas influencés; parfois, un abaissement trop brusque de la tension artérielle, en particulier chez des cardiaques, peut entraîner une sensation de lassitude. Jamais ce fait ne nous a obligé à arrêter un traitement; tout au plus, nous a-t-il amené à réduire les doses et à espacer un peu les injections pour un temps. Dans la suite, nous remontions progressivement à la dose et à la fréquence habituelles.

Quant à la tolérance du système nerveux, elle a été particulièrement étudiée dans le domaine expérimental par Macht, qui a cherché à établir un parallèle avec l'action des opiacés.

Pour arriver à ce résultat, il a conçu une méthode de mensuration quantitative de la sensation douloureuse chez le rat blanc. La méthode consiste en l'application d'un courant électrique au niveau du scrotum du rat; pour un courant d'une certaine intensité, le rat traduit par sa mimique une sensation douloureuse; ainsi se trouve apprécié un seuil d'excitabilité douloureuse. Par ailleurs, le comportement du rat est étudié dans une sorte de couloir circulaire, qui fait fonction de champ de course.

Dans ces conditions, le venin produit une analgésie plus lente, mais beaucoup plus durable que celle qu'engendre la morphine. Il n'engendre pas d'accoutumance. Des doses successives identiques produisent des effets égaux, et point n'est besoin d'utiliser une posologie progressive. La suppression du

produit n'engendre pas de dépression. Ce dernier fait a été utilisé en clinique : chez des algiques chroniques, on a pu traiter la morphinomanie par substitution progressive de venin de cobra à la morphine.

Tandis que l'administration de la morphine produit une dépression physique d'autant plus marquée que l'analgésie est elle-même plus accentuée, le venin de cobra n'engendre pas de dépression. Ces résultats ont été, par la suite, confirmés par l'expérimentation sur l'homme. En particulier, les expériences faites sur des mathématiciens ont démontré que, tandis que les opiacés ralentissaient leur travail et accroissaient le nombre de leurs erreurs, le venin accélérait leurs opérations et en améliorait les résultats. Des expériences sur les réflexes et la coordination neuro-musculaire ont abouti à des conclusions analogues.

Enfin, chez nos malades, nous avons noté très souvent une sensation de bien-être et un regain parfois net de l'activité mentale et physique. Certes, nous n'ignorons pas les difficultés de l'interprétation d'un tel résultat, mais, venant après les travaux expérimentaux que nous avons rapportés, il prend une certaine valeur confirmative.

TITRAGE — PRESENTATION — TECHNIQUES POSOLOGIE — INCOMPATIBILITES CONTRE-INDICATIONS

Titrage.

Le venin de cobra était primitivement dosé en unités pondérales. MM. Bailliart, Tillé, Koressios et Chassaing ont utilisé ce dosage en thérapeutique ophtalmologique. Le venin était réparti en ampoules contenant 1/100, 1/50 ou 1/10 de milligramme, dilué dans l'eau distillée.

Nombre d'auteurs ont eu recours, par la suite, au titrage biologique. En effet, le venin n'a pas une activité constante, et celle-ci peut varier au moins du simple au double, selon les échantillons. Le moyen le plus simple était d'en évaluer la toxicité, et cette notion fut la base de la définition de l'unité souris :

— *L'unité souris* est la quantité minima de venin de cobra capable de tuer une souris de 25 grammes en sept heures.

Cette unité souris correspond à des quantités comprises entre 1/100 et 1/50 de milligramme de venin, selon la qualité de celui-ci.

Ce titrage n'est pas parfait, car le pouvoir toxique du venin est différent de son pouvoir hypotenseur ou vasculaire. Cette constatation, qui a fait donner la préférence au dosage pondéral par M. Koressios, a amené M. le Professeur Bailliart, et d'autres auteurs travaillant en particulier dans le domaine ophtalmologique, à définir une unité physiologique :

— *L'unité physiologique* correspond au 1/5 de la dose minima de venin de cobra, capable d'abaisser la tension artérielle intracarotidienne d'un lapin de 3 kilos de 3 centimètres de mercure.

Ces différentes méthodes ont leurs mérites respectifs. Il est certain que la dernière paraît séduisante, car elle est basée sur les données que nous possédons actuellement sur le mode d'action le plus général et le plus riche de perspectives du venin. Mais il ressort de l'expérimentation et de la clinique que le venin est un produit suffisamment maniable pour ne pas exiger un titrage absolument rigoureux, et il semble que chacune des trois méthodes que nous avons rapportées présente une suffisante approximation. De plus, en ce qui concerne la méthode physiologique, nous devons rappeler qu'elle n'a trait qu'à l'action vasculaire, qui, pour importante qu'elle soit, ne résume cependant pas toute l'action du venin.

Quoi qu'il en soit, nous avons choisi pour mener cette étude l'unité souris, qui nous a donné toute satisfaction.

Présentation. — Techniques. — Posologie.

Nous avons eu recours à plusieurs techniques pour administrer le venin, et nous avons utilisé des concentrations différentes, selon ces techniques.

1° C'est la *voie hypodermique* que nous avons utilisée le plus fréquemment pour le traitement de ces affections vasculaires du fond d'œil. Nous en usons quelquefois également pour le traitement des algies. Nous lui avons substitué la *voie intramusculaire* chaque fois qu'une réaction locale se manifestait, et ce petit artifice nous a débarrassé de ces réactions gênantes. Cependant, lorsqu'elle est bien tolérée, nous continuons à donner la préférence à la voie hypodermique, car elle assure une diffusion plus lente et une action plus prolongée au produit.

Les doses utilisées par ces deux voies sont les mêmes; dans les affections du fond d'œil, nous utilisons une solution à 1 unité souris (1 U. S.) par centimètre cube (1), que nous

(1) Katox, série 1.

administrons à la dose de 1 cm³ pour la première injection, puis 2 cm³ pour les suivantes, et nous pratiquons ainsi une injection tous les quatre à cinq jours. Lorsque le traitement semble ne plus donner d'amélioration, et que le résultat maximum semble obtenu (en général, au bout de 8 à 16 injections; parfois, mais rarement davantage), nous espaçons les piqûres, et les suspendons si le résultat paraît solidement acquis.

Dans le traitement des algies, nous commençons par 1/2 cm³ et pratiquons des injections très rapprochées, parfois quotidiennes, en augmentant très progressivement la dose, jusqu'à atteindre le seuil d'efficacité. Pour les algies qui sont du ressort de l'ophtalmologiste, il nous est apparu qu'il n'est jamais nécessaire de monter à des doses supérieures, à 2 unités souris par injection, les doses supérieures ne donnant pas de meilleurs résultats. Cependant, chez les cancéreux, on peut être amené à utiliser des doses plus élevées; nous avons utilisé d'ailleurs parfois, au cours de tâtonnements prudents, des doses atteignant 10 unités souris, sans provoquer d'incident, ce qui montre bien la largeur de la marge de tolérance.

Lorsque la sédation est obtenue, il convient de ne pas dépasser le seuil d'efficacité, ce qui risquerait de réveiller la douleur et de compromettre le résultat acquis.

Quand celui-ci paraît solidement établi, nous espaçons progressivement les injections et ne les abandonnons jamais brutalement.

2° La *voie intradermique* nous a donné d'excellents résultats dans le traitement des algies, et c'est à elle que nous avons recours particulièrement pour le traitement des sympathalgies et des algies post-zostériennes. Par cette voie, nous administrons une solution tirée à 1/5 d'unité souris par centimètre cube (2). A chaque séance, nous répartissons 1 à 2 cm³ selon l'étendue du territoire douloureux, en un nombre

(2) Katox, *Intra.*

variable d'injections allant de 3 à 10, et davantage. L'anesthésie, qui est presque de règle dans les algies post-zostériennes, permet en particulier de multiplier les injections. Les séances sont quotidiennes. Nous en pratiquons ainsi un nombre variable, qui excède rarement 8. Quelques séances espacées complètent la cure et en consolident le résultat. Si la sédation au moins relative n'est pas obtenue vers la 10e séance, nous n'insistons pas davantage, car l'expérience nous a appris que ce serait en pure perte.

3° Enfin, *en instillations*, nous avons utilisé des solutions titrées à 1 unité, 2 unités et 5 unités souris par centimètre cube. La solution à 2 unités (3) semble suffire, et les autres ne nous ont point donné de meilleurs résultats lorsqu'elle avait échoué. Nous l'avons utilisée à raison de 3 à 4 instillations quotidiennes. Ces instillations peuvent être prolongées des mois sans aucun inconvénient. Parfois, elles produisent une petite irritation sans aucune gravité, mais désagréable, qui motive l'arrêt du traitement.

Incompatibilités. — Contre-indications.

Les incompatibilités classiques sont : l'iode sous toutes ses formes, les sels d'or et d'argent, les sels radio-actifs, la radiothérapie et la curiethérapie. Il faut peut-être y ajouter les barbituriques.

Quant aux contre-indications, elles semblent à peu près inexistantes. Cependant, un très mauvais état général, en particulier chez les séniles, ou une cardiopathie mal compensée nous incitera à la prudence, et en présence de tels états, nous utiliserons une posologie réduite et espacée, du moins au début du traitement, pour tâter la susceptibilité du sujet.

(3) Cobrallyre.

TRAITEMENT DES ALGIES PAR LE VENIN DE COBRA

Nous ne pouvons mieux faire, pour ouvrir ce chapitre, que de citer le Professeur Laignel-Lavastine :

« Le venin de cobra jouit de propriétés particulières que ne possèdent ni la morphine et ses succédanés, ni les plus puissants sédatifs : il calme sans stupéfier et sans produire ni accoutumance, ni toxicomanie, et la sédation obtenue dure fort longtemps; enfin, dans certaines algies, surtout celles qui sont secondaires à des tumeurs en évolution, il a le mérite d'être le seul calmant qui ne soit pas inopérant. »

Dans bien des cas, l'ophtalmologiste, comme le médecin général, est appelé d'abord à soulager la douleur. Parfois même, c'est le seul but qu'il doit poursuivre, soit qu'il s'agisse d'affections incurables, soit que les phénomènes douloureux constituent l'essentiel de la maladie.

Les algies qu'il a mission de traiter sont extrêmement diverses quant à leur origine : migraines ophtalmiques et troubles vaso-moteurs, zonas et lésions gassériennes, névralgies trigéminales, sympathalgies, affections douloureuses du globe et singulièrement du segment antérieur, tumeurs malignes... A cette énumération, il faudrait joindre les céphalées, si fréquemment rencontrées chez les hypertendus, les artério-scléreux, dans la myopie évolutive, etc., que nous n'avons pas rangées dans ce chapitre pour les réserver aux chapitres concernant les affections qui les engendrent.

Les algies secondaires aux tumeurs malignes constituent l'indication la plus anciennement et la plus solidement établie de la cobrathérapie. Cependant, nous n'avons pu, dans la littérature, en trouver d'observations ressortissant au

domaine ophtalmologique, et il ne nous a pas été donné la possibilité d'en traiter. Nous ne les citerons donc que pour mémoire, nous réservant d'en reprendre ultérieurement l'étude.

Affections douloureuses du segment antérieur.

Dans le domaine du traitement par le venin de cobra de l'élément douleur des affections du segment antérieur, la très faible documentation que nous avons pu réunir n'a été qu'un point de départ. L'idée première de cette tentative appartient au Docteur Grelault, qui imagina l'administration du venin sous forme d'un collyre isotonique aux larmes. Il obtint ainsi des soulagements très nets dans des affections variées : kératite traumatique, kératite eczémateuse, irido-cyclites, d'origine imprécise. Le Docteur Billiottet, qui rapporta ces résultats dans sa thèse (Bordeaux, 1936), y joint trois observations personnelles, prises dans le service du Professeur Teulières. La première concerne une kératite marginale, la seconde un abcès de la cornée; dans les deux cas, le soulagement a été manifeste et rapide, et la guérison a été obtenue par l'association du collyre au venin et d'un collyre à l'atropine, à l'exclusion de tout antiseptique. La troisième observation concerne un trachome floride, dont les douleurs et la photophobie ont été rapidement amendées, et dont la conjonctivite, traitée uniquement par les instillations de venin, s'est refroidie et a évolué en quinze jours vers une guérison subjective complète, et objectivement vers la suppression quasi totale des granulations.

Nous regrettons de ne pas avoir eu l'occasion de reprendre cette expérience intéressante sur le trachome. Quant aux autres affections douloureuses du segment antérieur, il ne nous a pas semblé que le pouvoir bactériolytique du venin fût suffisant pour nous autoriser à l'utiliser, à l'exclusion des antiseptiques. Nous avons donc mené nos traitements selon les techniques courantes, et y avons ajouté les instillations

de venin, uniquement dans le but d'atténuer les douleurs. Nous avons d'ailleurs parfois utilisé également le venin dans ce but, sous la forme d'injections sous-cutanées à doses progressives, comprises entre 1/2 et 2 unités souris. Au cours de notre étude, nous avons observé l'heureuse influence des instillations de venin sur la trophicité de la cornée et étendu, par suite, nos essais au domaine des troubles trophiques.

Notre expérimentation a porté sur plus de 100 cas, parmi lesquels les affections d'origine traumatique représentent une proportion d'environ 60 %. Ces observations, prises dans la pratique journalière, n'ont pas toujours pu être suffisamment suivies, et nous ne rapporterons, très succinctement résumées, que celles qui peuvent être considérées comme des expériences solides.

Affections d'origine traumatique.

Observation I (Personnelle).

M. A... (Marcel), 61 ans.

28 mai 1948. — Kératite à la suite d'une érosion par morceau de bois : du 27 mai au 21 juin, la kératite traîne, torpide et douloureuse, malgré oxyde jaune, atropine et antiseptiques variés, dont pénicilline.

21 juin 1948. — Prescription d'un collyre à 2 unités souris (U. S.) de venin par centimètre cube, plus atropine et oxyde jaune.

23 juin 1948. — Nette amélioration subjective.

5 juillet 1948. — Amélioration persistante et progressive.

21 juillet 1948. — Guérison complète.

19 août 1948. — Guérison maintenue.

Observation II (Personnelle).

M. D... (Guy).

O. D. : Brûlure de la cornée par produit chimique. Suivi et traité par pommades antiseptiques, atropine et pénicilline pendant trois semaines. Allure torpide de l'ulcération, grosse injection périkératique et conjonctivale, douleurs violentes.

L'instillation, trois fois par jour, d'un collyre à 2 U. S. de venin par centimètre cube procure un soulagement net dès le troisième jour, et la guérison est acquise en huit jours.

Observation III (Personnelle).

O. D. : Kératite par corps étranger, laissant, dix jours après l'extraction de celui-ci, une irritation importante et de vives douleurs. L'instillation, trois fois par jour, d'un collyre à 2 U. S. par centimètre cube amène la sédation complète des douleurs en vingt-quatre heures, et la guérison complète en dix jours.

Observation IV (Personnelle).

M. R... (Jean).

O. D. : Corps étranger avec kératite. Extraction du corps étranger. Malgré un traitement par atropine et collargol-cocaïne, il subsiste, au bout de quatre jours, une vive irritation avec photophobie intense et vives douleurs.

L'instillation d'un collyre à 2 U.S. par centimètre cube fait disparaître tous les phénomènes douloureux en trois heures, et la guérison objective complète survient dans les trois jours suivants.

Observation V (Personnelle).

M. C... (Raoul).

O. D. : Corps étranger avec kératite. Extraction du corps étranger. La kératite est améliorée par un traitement par oxyde jaune et atropine, mais il persiste de vives douleurs au dixième jour.

L'instillation, trois fois par jour, d'un collyre à 2 U. S. par centimètre cube détermine une sédation des douleurs en quarante-huit heures, et la guérison totale survient trois jours plus tard.

Observation VI (Personnelle).

M. C... (Jean).

O. G. : Kératite ponctuée, disséminée sur toute la surface de la cornée, évoluant depuis un mois à la suite d'un traumatisme. Traitée depuis le début par une pommade à l'oxyde jaune/atropine. Photophobie. Sensation de brûlure intense. Mauvaise dilatation de la prunelle.

On joint au traitement par oxyde jaune/atropine des instillations de venin de cobra (2 U. S. par centimètre cube). Sédation au troisième jour, guérison au huitième jour.

Observation VII (Personnelle).

M. L... (Guy).

O. D. : Photophobie et larmoiment marqués, persistant au sixième jour d'une kératite par corps étranger, objectivement guérie. L'ins-

tillation, trois fois par jour, d'un collyre à 2 U. S. par centimètre cube procure un soulagement net en vingt-quatre heures, et la guérison en trois jours.

Observation VIII (Personnelle).

M. T... (Jean), 54 ans.

O. G. : Taie ancienne. Descemétite à la suite d'une contusion du globe. Trois mois plus tard, la descemétite a disparu, mais la cornée présente des troubles trophiques.

L'instillation d'un collyre à 2 U. S. par centimètre cube de venin procure une amélioration subjective et objective.

Observation IX (Personnelle).

M. T... (Marc), 27 ans.

O. G. : Irido-cyclite sur œil traumatisé six mois plus tôt (brûlure au cours d'une explosion). Guérison en trois jours par instillations d'un collyre à l'argyrol/atropine et d'un collyre à 2 U. S. de venin par centimètre cube.

Observation X (Personnelle).

Mme D... (Denise), 37 ans.

O. G. : Taies étendues, peu épaisses, séquelles de brûlure par ammoniaque, remontant à deux mois. Persistance de douleurs sourdes, frontales, temporales et sous-orbitaires. Brûlures intermittentes au niveau de l'œil. Légère hyperémie conjonctivale et très discrète hyperémie périkératique.

Aucun soulagement par oxyde jaune, atropine, vitamines A. Un collyre au venin de cobra ne donne aucun résultat appréciable. Les céphalées et la photophobie s'accentuent.

Huit injections sous-cutanées bihebdomadaires, de 1 U. S. de venin et l'instillation d'un collyre à la pénicilline donnent une très nette amélioration.

Observation XI (Personnelle).

M. C... (Marcel), 52 ans.

O. G. : Traumatisme en 1915. Photophobie persistante depuis lors. Impossibilité de lire à la lumière électrique.

L'instillation d'un collyre à 2 U. S. de venin détermine, en

quinze jours, une amélioration considérable, qui persiste par la suite. La lecture à la lumière artificielle est devenue possible.

Observation XII (Personnelle).

Mme A... (Suzanne), 67 ans.

3 mars 1948. — O. G. : Kératite traumatique centrale, par bris de lunettes, chez une myope forte.

Collyre/atropine, collyre/pénicilline.

19 mars 1948. — O. G. : Bon état. V = 0,5 avec correction.

6 septembre 1948. — O. G. : Légère kératalgie. V = 0,6 avec correction.

Acide nicotinique, vitamine B, venin de cobra en collyre à 2 U. S. par centimètre cube.

12 novembre 1948. — O. G. : Kératalgie typique. Douleurs vives au réveil. Lésion paracentrale, linéaire, oblique, prenant la fluorescéine.

Collyre/dionine, collyre/pénicilline.

3 janvier 1949. — O. G. : Kératalgie persistante. V = 0,3 av. corr.

Collyre dionine, collyre pénicilline+8 injections sous-cutanées bihebdomadaires de 5 U. S. de venin.

14 février 1949. — Diminution considérable de la kératalgie. V = 0,6 av. corr. Nous renouvelons le traitement.

Troubles trophiques.

Observation XIII (Personnelle).

M. F... (Edouard), 56 ans.

O. D. G. : Xérosis. Kératite disséminée en cupules, vascularisation périphérique. Ce malade a, durant quatre ans, subi de multiples traitements par antiseptiques, vitamines, etc. Le venin de cobra en instillations ne donne aucune amélioration.

Observation XIV (Personnelle).

M. B... (Philippe), 7 ans.

O. D. G. : Cataracte congénitale, discisée, puis extraite dans la première enfance (14 mois). Etat satisfaisant d'abord; puis, à 4 ans, phénomènes inflammatoires et buphtalmie à O. G.

28 avril 1948. — O. D. : Pas de buphtalmie, par d'hypertension; O. G. : Buphtalmie, staphylome ciliaire, hypertension. Photophobie accentuée, larmoiement.

Instillations de venin à 5 U. S. par centimètre cube + pilocarpine.

25 mai 1948. — O. D. G. : Très grosse amélioration. Disparition de la photophobie et du larmoiement.

Observation XV (Personnelle).

M. F... (Pedro), 44 ans.

O. D. : Kératite herpétique.

Oxyde jaune, atropine, venin 2 U. S. par centimètre cube en instillations.

Soulagement en quelques jours, guérison en un mois.

Observation XVI (Personnelle).

Mme M... (Marie), 63 ans.

O. G. : Kératite ulcéreuse, évoluant depuis trois semaines, malgré un traitement antiseptique.

Oxyde jaune, atropine, instillations de venin à 2 U. S. par centimètre cube.

Grosse amélioration en huit jours. Guérison en un mois.

Revue trois mois plus tard, la guérison se maintenait parfaitement.

Observation XVII (Personnelle).

M. T... (Lucien), 41 ans.

O. G. : Large ulcération spontanée de la cornée, très peu profonde, peu infectée.

Un traitement par atropine et pénicilline en collyres reste sans résultat. Nous prescrivons alors un collyre au venin à 5 U.S. par centimètre cube et des instillations d'atropine. Ce traitement est suivi d'une guérison complète en cinq jours.

Observation XVIII (Personnelle).

M. P... (Alfred), 67 ans.

O. D. : Kératite dendritique, suivie depuis six semaines. Aucune amélioration malgré divers traitements : atropine, vitamine B, collyres et pommades antiseptiques.

L'instillation de venin à 2 U. S. par centimètre cube donne en une semaine une nette amélioration subjective et objective et le malade s'achemine progressivement vers la guérison, qui ne sera toutefois complète qu'au bout de trois mois.

Observation XIX (Personnelle).

O. G. : Kératite dendritique, et nombreuses petites ulcérations ponctuées. Aucun antécédent infectieux. Sédation complète des douleurs et nette amélioration objective en huit jours de traitement, par oxyde jaune, atropine, et venin de cobra à 2 U. S. par centimètre cube en instillations. Guérison complète en un mois et demi.

Kératites bacillaires et spécifiques.

Observation XX (Personnelle).

M. M... (Denis), 14 ans.

Ulcération torpide de la cornée, apparue après une longue histoire de descemétite, chez un adolescent porteur de lésions bacillaires avérées. Les antiseptiques locaux, le traitement de Charpy, l'antigène méthylique, n'ont pas donné de résultats appréciables. La photophobie et la douleur restent très marquées.

Un essai de traitement par instillations de venin de cobra à 5 U.S. par centimètre cube aboutit à un échec.

Observation XXI (Personnelle).

Mme A... (Andrée), 32 ans.

O. G. : Après un mois et demi de descemétite, résistant à l'atropine, apparition d'une kératite ponctuée prenant mal la fluorescéine. Aucun antécédent infectieux. Sérologie négative, mais B.-W. + + + chez le conjoint. Hiles chargés et sinus costo-diaphragmatique droit bloqué. Le traitement de Charpy ne donne aucun résultat. Guérison par injections de bismuth.

La photophobie, très prononcée au cours de l'affection, n'a pas été amendée par les instillations de venin.

Observation XXII (Personnelle).

Mme R... (Luisa), 28 ans.

O. D. : Kératite interstitielle hérédo-syphilitique, traitée depuis

trois ans. Au cours d'une recrudescence de l'affection, nous prescrivons un traitement bi-ioduré et un collyre à l'atropine qui n'est suivi d'aucun effet au bout d'un mois. Nous y associons alors des instillations de venin qui déterminent une sédation des douleurs et de la photophobie en vingt-quatre heures.

Nous avons revu la malade au bout d'un mois et demi de ce traitement associé. La guérison est absolue. Il ne reste ni inflammation, ni néovaisseaux, ni taie, ni troubles subjectifs; l'acuité est normale.

Taie réchauffée.

Observation XXIII (Personnelle).

M. B... (Georges), 55 ans.

O. G. : Taie paracentrale, d'origine infectieuse, datant de 1913. Réchauffée en 1917 et 1942, et actuellement (août 1948). Résiste à la cautérisation, à des injections de cyanure sous-conjonctivales et intraveineuses, aux collyres à l'atropine et à la pénicilline. Descemétite importante. Douleurs violentes.

L'instillation de venin de cobra amène une sédation radicale des douleurs en vingt-quatre heures, et l'affection s'achemine vers le retour au calme en un mois.

Kérato-conjonctivite phlycténulaire.

Observation XXIV (Personnelle).

Mlle R... (Yvette), 14 ans.

Kérato-conjonctivite phlycténulaire datant d'un an. Taies réchauffées. La photophobie, très accentuée, résiste aux instillations de venin.

Blépharo-conjonctivite chronique.

Observation XXV (Personnelle).

Mlle A... (Monique), 10 ans.

Blépharo-conjonctivite eczémateuse chronique. Echec de divers antiseptiques et, dernièrement, de collyres à la pénicilline et à la tyrothricine. Gêne et sensation constante de brûlure.

L'instillation, trois fois par jour, de venin à 2 U. S. par centimètre cube détermine, en trois semaines, un soulagement net subjectivement, mais objectivement la guérison est incomplète.

Ulcère de Mooren.

Observation XXVI (Personnelle).

M. E... (Gabriel), 49 ans.

O. D. G. : Ulcères de Mooren évoluant depuis six mois, avec perforations cornéennes multiples et inclusions iriennes, extrêmement douloureux, malgré divers essais tentés en vue de soulager le malade : injections de novocaïne intraveineuses, phénolisation du ganglion sphéno-palatin, etc.

Le collyre au venin de cobra ne procure aucun soulagement.

Par contre, des doses quotidiennes de 1 U. S. sous-cutanée donnent, dès le troisième jour, une sédation presque complète des douleurs. Ce traitement est poursuivi avec le même résultat pendant trois semaines. Sa suspension est suivie du retour des douleurs. La reprise du traitement, malgré les doses progressives, ne donne qu'une sédation incomplète.

En résumé, dans les affections du segment antérieur, et particulièrement de la cornée, d'origine traumatique, même ancienne, nous avons obtenu d'excellents résultats tant à l'encontre de la douleur qu'à l'égard de l'évolution objective de la lésion. L'instillation du venin en collyre nous a suffi dans ces cas, sauf lorsque la cornée portait une taie fortement vascularisée. Dans ce cas, nous avons dû recourir à des injections sous-cutanées.

Un cas de xérosis n'a pas été amélioré.

Dans des troubles trophiques variés : buphtalmie, kératite herpétique, kératite dendritique, le soulagement a été rapide et l'affection, heureusement influencée par des instillations de venin en collyre.

Une kératite interstitielle hérédo-syphilitique a été très rapidement soulagée par des instillations de venin, et le traitement a abouti à un nettoyage intégral de la cornée.

Par contre, une kératite phlycténulaire et des kératites

superficielles, survenues à la suite d'épisodes prolongés de descemétite, d'origine tuberculeuse ou syphilitique, n'ont pas été influencées par le traitement.

Un ulcère de Mooren, bilatéral, évoluant depuis six mois et atrocement douloureux, a été calmé par des injections de venin.

Conclusions.

Nous n'ignorons nullement les difficultés d'appréciation que soulèvent des résultats acquis à l'encontre d'un élément aussi subjectif et aussi mouvant que la douleur. Nous n'avons pas plus d'illusions sur les difficultés d'interprétation qui découlent parfois de l'utilisation simultanée de plusieurs agents thérapeutiques. Nous sommes ici dans un domaine qui relève moins des disciplines de l'expérimentation que de celles de l'observation, et les résultats ne peuvent être interprétés que dans leur ensemble et ne valent que par leur groupement.

S'ils sont objectifs, les troubles trophiques sont, eux aussi, sujets à des variations considérables, dont les moteurs restent bien difficiles à définir. Quoi qu'il en soit, au point où nous en sommes, il ne nous semble pas trop osé de conclure que, d'une façon générale, le venin de cobra administré sous forme de collyre, et au besoin par voie générale, procure des sédations manifestes des phénomènes douloureux, liés à de nombreuses affections du segment antérieur.

Quant à son action trophique, il nous semble un peu prématuré de conclure, encore que certaines observations ne permettent pas de douter de sa réalité.

Enfin, au sujet d'un éventuel pouvoir antibiotique du venin, il nous paraît intéressant de rappeler une très récente étude de M. Koressios, qui le fait dériver de sa teneur en acide formique dont la production serait la signature d'un phénomène tissulaire de défense.

Migraine ophtalmique.

Nous n'avons pas d'expérience personnelle sur le traitement de la migraine ophtalmique par le venin de cobra. Nous croyons intéressant cependant de rapporter très succinctement quelques-unes des observations que nous avons rencontrées dans la littérature.

MM. Bouché et Hustin citent trois observations de migraines ophtalmiques typiques, longuement suivies et traitées par le venin de crotale, très voisin de celui du cobra.

La première est celle d'une femme de 23 ans qui souffrait de migraines cataméniales depuis la puberté. Deux injections de 2/10 de milligramme de crotaline, à une semaine d'intervalle, atténuèrent considérablement les crises. Les injections hebdomadaires furent poursuivies deux mois, puis on espaça les injections qui furent pratiquées tous les quinze jours, pendant deux mois encore. La guérison se maintint quatre ans.

La seconde observation est celle d'une femme de 31 ans qui présentait des accès migraineux extrêmement fréquents (au moins hebdomadaires dans les derniers temps) depuis dix ans. Six injections hebdomadaires de 2/10 de milligramme de crotaline supprimèrent les crises pour une période de trois ans.

La troisième observation concerne un cas de migraine cataméniale durant depuis quinze ans. Le traitement par injections de crotaline, à raison d'une injection hebdomadaire au début, puis tous les quinze jours à partir du troisième mois, et enfin très irrégulièrement à partir du dixième mois, a donné, après une courte phase d'aggravation, une amélio-

ration lente et progressive, portant d'abord sur le caractère et l'intensité des crises, puis sur leur fréquence.

Sous le titre de « Clinical Experience With Cobra Venom, in Migraine Headaches », Lowell Thomas a rapporté, dans le *Medical Record* d'août 1940, une auto-observation très complète :

Il s'agit d'une migraine ophtalmique, qui évolue de façon particulièrement sévère depuis huit ans, chez un homme de 31 ans, par ailleurs bien portant. Les examens des spécialistes ophtalmologistes, oto-rhino-laryngologistes, neurologistes, gastro-entérologistes, dentistes et radiologistes n'ont rien révélé d'anormal. Divers traitements par : codéine, tartrate d'ergotamine, adrénaline, éphédrine, salycilés, barbituriques, n'ont donné aucun résultat. Quatre injections quotidiennes intramusculaires de venin (les doses ne sont pas précisées), puis 5 injections pratiquées tous les trois jours, et quelques injections plus espacées donnent une amélioration considérable. L'abandon du traitement est suivi d'un retour des crises, plus violentes que jamais. La reprise du traitement les espace et les atténue. Ce résultat est maintenu par des injections régulièrement espacées. Il n'a pas été possible d'abandonner le traitement, mais sa continuation maintient l'amélioration acquise, qui est considérable.

Névralgies du zona ophtalmique.

Parmi les auteurs qui ont rapporté des tentatives de traitements des névralgies qui accompagnent l'éruption zostérienne ou lui survivent, nous soulignons le nom de M. Mac Dowell.

La technique qu'il a utilisée est à peu près uniforme. L'auteur pratique une première injection intramusculaire de 2,5 U. S. qui, généralement, procurent une sédation marquée, puis 3 à 7 injections de 5 U. S. à vingt-quatre heures d'intervalle. Il complète la cure par quelques injections à jour passé.

La guérison a été obtenue dans tous les cas et s'est maintenue. Il faut noter que toutes les observations rapportées ont trait à des malades qui ont pu être mis en traitement dès la phase éruptive.

Deux des observations citées concernent des zonas ophtalmiques. Le résumé d'une de ces observations donnera une idée suffisante de la publication de M. Mac Dowell :

Il s'agit d'un homme de 41 ans, qui présente une éruption zostérienne, intéressant le territoire de l'ophtalmique gauche et accompagnée des névralgies habituelles. L'administration de 2,5 U. S. procure le calme. Puis, quotidiennement, on fait une injection de 5 U. S. intramusculaires pendant sept jours. Le traitement est suspendu ensuite pendant quelques jours, et les névralgies reparaissent. On pratique alors, à jour passé, 4 injections intramusculaires de 5 U. S. qui donnent une guérison complète et durable.

Nos observations concernent des zonas d'âges très variés; nous avons eu recours, pour les traiter, aux trois modes

d'administration du venin de cobra : intradermique, sous-cutané (ou intramusculaire), et par instillations.

Observation I (Personnelle).

Mme J... (Léoncia), 63 ans.

13 septembre 1948. — Zona en évolution depuis un mois. Névralgies violentes à topographie frontale gauche. Iritis.

Traitement : collyre atropine deux fois par jour, venin en instillations trois fois par jour, et venin intradermique : 1/5 U. S. en 8 micro-injections.

14 septembre 1948. — Amélioration. Venin intradermique : 1/5 U. S. Même traitement les 15, 16 et 17 septembre. Les névralgies ont disparu à cette date. Il ne persiste qu'une impression de striction frontale.

Les 22 et 24 septembre, injection intradermique de 1/5 U. S. Le 6 octobre, calme parfait. L'iritis persiste, quoique très diminuée d'intensité; ce même jour, administration de 1/5 U. S. par voie sous-cutanée.

13 octobre 1948. — Guérison.

Observation II (Personnelle).

Mme B... (Marie), 58 ans.

18 février 1949. — Zona ophtalmique gauche en évolution depuis trois semaines. Réaction oculaire assez marquée, sans lésion ulcéreuse. Pupille un peu dilatée et irrégulière, douleurs violentes, anesthésie du territoire lésé, insomnie à peu près absolue, anorexie.

Administration irrégulière, à quatre reprises, de 4/10 d'unités souris par voie intradermique.

4 mars 1949. — Disparition totale des névralgies, bien que la réaction oculaire persiste. Rétrocession quasi complète de l'anesthésie.

Observation III (Personnelle).

Mme A... (Henriette), 65 ans.

6 septembre 1948. — Très violentes névralgies persistant depuis une éruption zostérienne, qui remonte à cinq mois et qui occupait le domaine de l'ophtalmique droit avec atteinte de la cornée. Peau sèche et amincie. Troubles trophiques au niveau de l'épi-

thélium cornéen, qui présente un piqueté prenant la fluorescéine. Insomnie à peu près absolue. Très mauvais état général. Psychisme très déprimé.

Cette malade a été traitée déjà sans aucun succès par : électrothérapie, vitamines B, cardiazol, injections d'alcool, etc.

Une série d'injections intramusculaires de venin à doses croissantes, et l'instillation de venin en collyre, ne donnent aucun résultat. Six injections intradermiques (1/5 U. S. par jour) procurent une amélioration nette, mais peu durable. On associe alors aux injections intradermiques des injections intramusculaires à doses progressivement croissantes, allant jusqu'à 10 U. S. sans obtenir la guérison, malgré les tentatives échelonnées sur quatre mois.

Cependant, l'état général est incontestablement très amélioré, et la malade a repris du poids. Les douleurs sont moins vives, les crises moins fréquentes, le sommeil est partiellement revenu. Les troubles trophiques cutanés et cornéens ont réctrocédé dans une forte mesure. Bien que souffrant encore beaucoup, la malade n'est plus la désespérée que nous avons connue aux premiers jours du traitement.

Observation IV (Personnelle).

Mme F... (Albertine).

24 août 1948. — Névralgies localisées à la région fronto-sourcilière droite, accompagnées de paresthésies (fourmillements et brûlures) et d'une anesthésie à peu près absolue. Ces névralgies sont à peu près constantes depuis une éruption de zona qui date de deux ans. Vive nervosité et anorexie. Mauvais état général. Large taie vascularisée sur X et XI heures, de même origine.

Ce jour : 1/10 U. S. intradermique.

25 août 1948. — Sédation : même traitement.

26 août 1948. — Calme parfait : même traitement.

Les injections (1/5 U. S.) sont répétées les 27, 28 et 30 août et le 1er septembre. Le 7 septembre, après 6 jours de calme, légère reprise des névralgies : 1/4 U. S. intradermique + collyre au venin. Le calme reparaît. On administre encore 1/5 U. S. les 14 et 24 septembre. Les douleurs paraissant définitivement calmées, le traitement est suspendu. La sensibilité cutanée est partiellement revenue.

La malade a été revue le 17 novembre 1948; les névralgies n'ont jamais reparu et la sensibilité cutanée est redevenue parfaite, même au niveau des cicatrices de l'éruption zostérienne.

Observation V (Personnelle).

M. S... (Jean), 52 ans.

27 août 1948. — Zona en 1940 dans le domaine de l'ophtalmique droit. Névralgies intermittentes, survenant 20 fois par jour et davantage, déclenchées surtout par le contact. Anesthésie frontale droite. Prurit et lésions de grattage importantes au voisinage du vertex. Nervosité extrême, anorexie.

Quatre injections sous-cutanées de venin à doses croissantes de 2 à 12 U. S. pratiquées à jour passé procurent une amélioration manifeste. Cinq injections intradermiques de 3/10 U. S. à jour passé donnent une sédation à peu près complète des phénomènes douloureux, cependant que l'anesthésie paraît rétrocéder. Trois injections à jour passé, puis deux à dix jours d'intervalle, confirment ce résultat. Le traitement est suspendu le 4 octobre 1948.

Le malade a été revu le 1er décembre. Les douleurs n'ont pas reparu; la nervosité, l'anorexie, le prurit, les lésions de grattage ont disparu. L'état général est excellent. La sensibilité cutanée est revenue en grande partie.

Observation VI (Personnelle).

M. B... (Maurice), 69 ans.

Zona ophtalmique gauche, avec kératite en 1938. Des névralgies persistent depuis lors, résistant à divers traitements physiques, au cardiazol, aux doses massives de vitamines B, à des injections intraveineuses de novocaïne; les névralgies ont le type de brûlure, d'élancements, apparaissant parfois spontanément, souvent déclenchées par les traumatismes minimes, le simple contact. La peau est sèche et squameuse. Le malade, très assombri, est devenu extrêmement irritable.

22 octobre 1948. Nous commençons un traitement par instillations de venin en collyre (2 fois par jour) et par injections intradermiques : 1/3 U. S. tous les deux jours. A la sixième injection, les douleurs ont disparu. Il ne subsiste que quelques paresthésies (picotements) et une sensation de striction en casque. La trophicité cutanée s'améliore. Six injections de plus sont pratiquées de façon analogue et améliorent encore le résultat.

On espace alors les injections : 4 à des intervalles de cinq jours, puis 2 à huit jours d'intervalle, et enfin 3 distantes de quinze jours.

L'état du malade est depuis longtemps tout à fait satisfaisant; nous avons cependant cru devoir poursuivre le traitement pendant

trois mois, en raison de la longue durée de la maladie (qui remonte à plus de dix ans), et parce que, de temps à autre, le malade accusait un retour discret de ses névralgies.

Conclusions.

Dans 5 cas sur 6 d'algies zostériennes de tous âges (de 3 semaines à 10 ans), nous avons obtenu des sédations très rapides et absolues des phénomènes douloureux. Le sixième cas a été amélioré.

La ténacité et le caractère extrêmement pénible de ces algies, devant qui nous sommes si souvent désarmés, soulignent l'importance d'un tel résultat et portent cette indication de la cobrathérapie au tout premier plan.

L'amélioration concomitante de l'état général et de la trophicité cutanée, la restauration de la sensibilité de la peau, méritent également d'être soulignées.

Névralgies trigéminales et sympathalgies.

MM. Bouché et Hustin, en 1922, publiaient dans le cadre d'une étude plus générale les résultats de leurs essais de traitements des névralgies trigéminales par le venin de cobra. Ils utilisaient de fortes doses de ce produit (jusqu'à près de 1 milligramme par injection, soit près de 100 U. S.) dans le but de produire un « choc vaso-trophique » susceptible de modifier le terrain. Ces doses sont administrées à intervalles variés qui oscillent entre huit jours et un mois. Les auteurs belges n'ont pas pu améliorer par ce moyen les très fortes crises; mais dans les cas moyens, ils ont obtenu des résultats intéressants, et dans un bon nombre de cas, une guérison qui se maintenait plusieurs mois.

En 1938, la question est abordée dans un esprit très différent par Nedved, qui souligne l'efficacité des petites doses (aux environs de 6 U. S.) et la nécessité de rechercher prudemment un seuil d'efficacité variable selon les malades, et qu'il convient de ne pas dépasser. L'auteur rapporte 10 cas de névralgies trigéminales, dont l'ancienneté varie de cinq à vingt-cinq ans, qu'il a traitées avec succès de la sorte. Il a obtenu des atténuations ou des sédations totales des douleurs pour deux à trois mois. A la reprise des douleurs, il répétait le traitement, et obtenait généralement, mais non de façon constante, une nouvelle sédation.

Reprenant la technique de MM. Gibert Queralto et Polaleu qui avaient observé de remarquables résultats en administrant le venin par la voie intradermique à l'hôpital de Bar-

celone, dès 1933, M. Billiottet put soulager des malades atteints de névralgies faciales persistant depuis plusieurs années, avec des doses minimes de venin. En rapportant ses observations à la Société médico-chirurgicale de la marine de Toulon le 24 novembre 1947, il insistait sur la rapidité de l'action du venin injecté par cette voie, sur la faiblesse des doses, sur l'innocuité de la technique et sur la solidité des résultats acquis.

Nous avons personnellement utilisé les voies sous-cutanée et intradermique.

Observation I (Personnelle).

M. S... (Yves), 43 ans.

18 août 1948. — Violentes névralgies dans le domaine du nerf maxillaire inférieur droit, exacerbées par la mastication et les trépidations. Le début remonte à quinze jours et a suivi un bain de mer très froid.

Huit injections sous-cutanées quotidiennes de venin de cobra à doses croissantes de 2 à 8 U. S. procurent une sédation à peu près complète des douleurs, bien que le malade se livre à de vifs exercices physiques. En plein traitement, une ouverture de chasse mouvementée, au cours de laquelle il tire trente coups de fusil, compromet partiellement le résultat.

Observation II (Personnelle).

Mme D... (Laure), 54 ans.

Cette malade nous est adressée le 7 octobre 1948 par le Docteur Martin du Magny, pour de violentes sympathalgies qui occupent un territoire en forme de papillon au niveau de la racine du nez et des régions sous-orbitaires, et qui surviennent quotidiennement, particulièrement en décubitus dorsal.

Ces algies ont apparu deux mois plus tôt à la suite d'une intervention endonasale.

1/4 d'U. S. réparti en 5 injections intradermiques procure un net soulagement.

8 octobre 1948. — 1/5 d'U. S. administré de la même façon donne une sédation totale. Deux doses identiques injectées les 14 et 16 octobre déterminent une guérison qui se maintient depuis lors.

Observation III (Personnelle).

Mlle L... (Simone), 15 ans.

19 août 1948. — Violentes névralgies trigéminales intéressant particulièrement le territoire de l'auriculo-temporal gauche, apparues il y a trois mois, à la suite d'un traumatisme de la région sous-orbitaire gauche. La fréquence et l'intensité des crises s'accentuent de jour en jour. Une première dose sous-cutanée de 2 U. S. diminue la fréquence et l'intensité des crises. Une dose identique le lendemain procure une sédation complète.

Après trois jours de suspension du traitement, les névralgies font une discrète réapparition. Une troisième injection de 2 U. S. les fait disparaître. Cinq injections quotidiennes identiques confirment la guérison, qui s'est maintenue depuis lors.

Observation IV (Personnelle).

Mme A... (Henriette), 30 ans.

7 octobre 1948. — Névralgies sus-orbitaires gauches survenues après une exposition prolongée au froid il y a trois ans.

1/10 U. S. intradermique donne un calme parfait que 2 injections de 1/4 U. S., pratiquées le 8 et le 11 octobre, maintiennent.

Conclusions.

Dans les trois cas où nous avons pu tenter le traitement de névralgies trigéminales ou de sympathalgies caractérisées, par des injections de venin de cobra, nous avons obtenu des guérisons complètes et très rapides. Une quatrième guérison n'a été compromise que par l'extrême imprudence du malade. La netteté de ces résultats fait de ces affections des indications majeures de la cobrathérapie.

Pour le traitement de ces algies, comme pour celles qui reconnaissent une origine zostérienne, nous soulignons l'intérêt de la voie intradermique.

ACTION THERAPEUTIQUE DU VENIN DE COBRA DANS LES AFFECTIONS DU FOND D'ŒIL

L'origine de l'utilisation du venin de cobra dans la thérapeutique des affections du fond d'œil est une observation fortuite de M. Koressios. Celui-ci, dans le service du Professeur Laignel-Lavastine, cherchait à combattre, par des injections intramusculaires de venin, un spasme douloureux du membre supérieur droit chez un malade atteint d'encéphalomyélite. Or, ce malade présentait simultanément des hémorragies récidivantes du vitré qui réduisaient son acuité à la perception lumineuse. Dès le lendemain de la première injection, ce malade recouvrait une acuité suffisante pour se diriger, et le traitement étant poursuivi, cette amélioration se maintint six mois.

Cette observation fut à l'origine des travaux de M. le Professeur Bailliart, de MM. Koressios, Tillé, Vernes et Chassaing concernant les effets physiologiques et thérapeutiques du venin de cobra sur le fond d'œil. Ces travaux conduisirent secondairement à une meilleure connaissance de l'action vasculaire du venin.

Parmi les publications, peu nombreuses d'ailleurs, qui rapportent les résultats d'essais d'utilisation thérapeutique du venin de cobra dans les affections du fond d'œil, il faut citer particulièrement la très intéressante statistique de MM. Tillé et Koressios (*Archives de l'Institut prophylactique*, 1er trimestre 1935).

La classification nosologique de nos observations pose un

problème délicat. Elle ne peut être, en effet, rigoureusement étiologique, en raison de la fréquente complexité des cas, surtout lorsqu'il s'agit de séniles. D'ailleurs, la cobrathérapie n'est nullement spécifique et les données symptomatiques prennent une valeur capitale dans la détermination de ses indications et l'évaluation de son efficience.

Nous avons donc classé nos observations dans l'ordre suivant :

— affections hémorragiques de la rétine;
— troubles circulatoires rétiniens, sans lésions en foyers;
— choroïdoses séniles et rétinites circinées;
— chorio-rétinites;
— rétinites pigmentaires;
— chorio-rétinopathies myopiques;
— amblyopies toxiques;
— atrophies optiques de causes indéterminées;
— glaucomes;
— atrophies optiques avec excavation sans hypertension.

Bien que nous n'ayons pas eu l'occasion de traiter de cas analogues au cours de notre travail, nous signalons les résultats obtenus par nos devanciers dans quelques autres affections :

MM. Tillé et Koressios n'ont observé aucune amélioration dans 8 cas d'arachnoïdites opto-chiasmatiques et d'atrophies optiques postnévritiques.

Ils ont obtenu des améliorations d'acuité de plusieurs 1/10 dans 9 cas de thromboses artérielles et veineuses, mais ils soulignent que ces résultats ne sont observés que lorsque les dégâts visuels ne sont pas trop accentués. M. Michaud a obtenu des résultats analogues en combinant des injections rétrobulbaires d'acétylcholine aux injections intramusculaires de venin de cobra.

Affections hémorragiques de la rétine.

Hémorragies dans le corps vitré d'origine traumatique.

Observation I (Personnelle).

M. L... (Charles), 46 ans.

12 août 1948. — O. D. Mouches volantes très gênantes, séquelles d'une contusion du globe datant d'un mois. Nombreux corps flottants du vitré. V = 1,2.

Prescription d'un collyre à 2 U. S. de venin par centimètre cube et d'injections sous-cutanées deux fois par semaine de 1 U. S. pour la première, et de 2. U. S. pour les suivantes.

Amélioration subjective dès la seconde injection. Le traitement est arrêté à la sixième injection, le patient se considérant comme guéri. Les corps flottants sont objectivement très réduits.

Hémorragies récidivantes des jeunes sujets.

Observation II (Personnelle).

Mlle D... (Solange), 17 ans.

Août 1947. — V.O.G. = 1,2 av. corr.; V.O.D. = P.L. — apoplexie du vitré.

B.-W., Kahn, Meinicke = négatifs. Ni sucre ni albumine dans les urines. Ganglions trachéo-bronchiques calcifiés.

Traitement de Charpy. Vingt injections intraveineuses de cyanure de mercure.

23 octobre 1947. — V.O.D. = P.L.

Traitement de Charpy intensif.

10 décembre 1947. — V.O.D. = P.L.

Prescription de 8 injections de venin à la dose de 1 U.S. par semaine + calcium.

12 février 1948. — V.O.D. = Doigt à 1 mètre.

Même traitement.

27 avril 1948. — V.O.D. = 0,4.

2 juillet 1948. — V.O.D. = 0,6.

27 octobre 1948. — V.O.D. = 1. Il ne persiste qu'un trouble diffus des couches profondes du vitré.

10 février 1949. — V.O.D. = 1,2. — V.O.G. = 1,5 av. corr.

La malade a reçu en tout 40 injections hebdomadaires de venin.

Hémorragies rétiniennes de cause indéterminée.

Dans cette rubrique, nous rapporterons trois observations dont la preuve étiologique n'a pu être faite.

Observation III (Personnelle).

Mme J... (Jeanne), 59 ans.

30 mai 1947. — V.O.D. = 0,2 av. + 1,50; — V.O.G. = 1,2 av. + 1,50.

O.D. : Troubles de la vision depuis quatre ans et baisse brusque depuis un mois. Large hémorragie rétinienne.

Six injections de 1 U.S. (tous les deux jours).

13 juin 1947. — V.O.D. = 0,7 av. corr.

Huit injections (deux fois par semaine).

23 juillet 1947. — V.O.D. = 1 av. corr.

Suspension du traitement.

Revue le 19 octobre 1948 : V.O.D. = 0,7 av. corr.; — V.O.G. = 1,2 av. corr.

Observation IV (Personnelle).

Mme R... (Jeanne), 49 ans.

30 décembre 1948. — V.O.D. = 0,8 av. 0 — 0,50 + 1; — V.O.G. = 0,55 av. + 0,50.

O.G. : Baisse récente de l'acuité. Hémorragie rétrovitréenne en coupe et larges suffusions rétiniennes disséminées. Peut-être artérite temporale.

Prescription de 4 injections de 2 U.S. (tous les quatre jours).

12 janvier 1949. — V.O.D. = 1,2 av. corr.; — V.O.G. = 0,9 av. corr.

Prescription de 8 injections identiques.

10 février 1949. — V.O.D. = 1,2 av. corr.; — V.O.G. = 1,2 av. corr.

Les hémorragies ont à peu près totalement disparu.

Observation V (Personnelle).

M. O... (André), 50 ans.

Baisse brusque de l'acuité à O.G. le 14 décembre 1945. Hémorragies prérétiniennes importantes. Ni hypertension ni albuminurie, ni glycosurie, ni antécédents pathologiques.

2 janvier 1946. — V.O.D. = 1,5 a. — 3; — V.O.G. = 0,1.

Après 5 injections hebdomadaires de 1 U.S. : V.O.G. = 0,2.

17 avril 1946. — Après 12 injections hebdomadaires de 1 U.S. : V.O.D. = 1,5 av. — 3; — V.O.G. = 1,5 av. — 2,50.

Fond d'œil normal. Suspension du traitement.

Revu le 15 mars 1949 : Résultat maintenu.

Apoplexies vitréennes des hypertendus.

Observation VI (Personnelle).

Mme L... (Irma), 59 ans.

19 novembre 1946. — V.O.D. = 1 av. + 0,50; — V.O.G. = 0 : perte subite de la vision depuis vingt-quatre heures, apoplexie du vitré. T.A. = 9 × 19.

Dix injections hypodermiques de venin (1 U.S.) à raison d'abord d'une par jour, puis tous les deux jours, puis tous les huit jours.

3 janvier 1947. — V.O.G. = 0,7; — T.A. = 8 × 16.

Observation VII (Personnelle).

M. L..., 58 ans.

9 juillet 1948. — V.O.D. = 0,8 av. corr.; — V.O.G. = 0 : apoplexie du vitré depuis quinze jours; T.A. = 10 × 21.

Huit injections de 1 U.S.

15 septembre 1948. — V.O.G. = 0,15; — T.A. = 10 × 20.

Traitement abandonné au profit de vaso-dilatateurs de synthèse.

1er décembre 1948. — V.O.G. = moins de 0,1. Région maculaire bourrée d'hémorragies.

Huit injections de 1 U.S.

6 janvier 1949. — V.O.D. = 0,8 av. corr.; — V.O.G. = 0,25; — T.A. = 9 × 18.

Hémorragies maculaires toujours très importantes.

Observation VIII (Personnelle).

Mme M... (Jeanne), 62 ans.

3 janvier 1947. — V.O.D. = 1,2 av. corr.; — V.O.G. = moins de 0,1.

Soignée depuis dix mois pour une apoplexie du vitré par hypertension. Prescription de 16 injections de venin (2 U.S. par semaine).

15 avril 1947. — V.O.D. = 1,5 av. corr.; — V.O.G. = 0,3 av. corr.

Suspension du traitement.

12 novembre 1948. — Résultat maintenu.

Observation IX (Personnelle).

Mme S... (Jeanne), 73 ans.

4 novembre 1947. — Extraction en totalité de la cataracte à O.D. Forte hypertension artérielle.

12 décembre 1947. — V.O.D. = 0,8 av. 0 + 2 + 12.

26 octobre 1948. — V.O.D. = P.L. : hémorragie dans le vitré.

Prescription de 2 U.S. tous les cinq jours.

14 décembre 1948. — Après 8 injections : V.O.D. = 0,9 av. corr.; — T.A. = 8 × 21.

Prescription de 8 injections de 2 U.S. hebdomadaires.

15 février 1949. — V.O.D. = 0,9 av. corr.; — T.A. = 7 × 16.

Rétinopathies hémorragiques des hypertendus.

Observation X (Personnelle).

Mme L... (Françoise), 59 ans.

17 mars 1947. — V.O.G. = 1 av. corr.; — V.O.D. = P.L. : hémorragies rétiniennes; — T.A. = 13 × 26. Ni albuminurie ni urémie. Glycosurie, 0,90.

Huit injections hebdomadaires de 1 U.S.

17 avril 1947. — V.O.G. = 1 av. corr.; — V.O.D. = 0,2 av. corr.

Huit injections hebdomadaires de 1 U.S.

19 mai 1947. — V.O.G. = 1,5 av. corr.; — V.O.D. = 0,4 av. corr.; — T.A. = 10 × 27.

Résultat maintenu le 28 octobre 1947.

Observation XI (Personnelle).

M. R..., 57 ans.

5 mai 1948. — Malade en traitement depuis des années pour une forte hypertension. Céphalées violentes.

V.O.D. = 1 av. corr.; — V.O.G. = 0 : œdème du pôle postérieur. Hémorragies importantes.

Quatorze injections de 1 U.S.

8 septembre 1948. — V.O.D. = 1,2 av. corr.; — V.O.G. = 0.

Disparition des céphalées.

Observation XII (Personnelle).

M. M... (Jean-Louis), 53 ans.

15 février 1948. — V.O.D. = 1,2 av. corr.; — V.O.G. = 0,4 av. corr.; — T.A. = 8 × 28. Hémorragies rétiennes. Corps flottants du vitré. Céphalées. Mauvais état général. Ni sucre ni albumine dans les urines, ni hyperglycémie, ni urémie.

Huit injections hebdomadaires de 2 U.S.

10 mars 1948. — Acuité stationnaire, mais état général très amélioré. T.A. = 10 × 19.

Observation XIII (Personnelle).

M. M... (Marcel), 61 ans.

26 avril 1948. — O.G. énucléé (blessure de guerre).

V.O.D. = 0,35 av. corr. : depuis vingt-quatre heures, baisse de l'acuité, photopsies, troubles du vitré. Corps flottants, hémorragies rétiniennes.

T.A. = 8 × 24. B.-W. négatif. Mauvais état général. Céphalées. Nervosité extrême.

24 mai 1949. — Après 5 injections de 2 U.S. : V.O.D. = 0,6 av. corr.; — T.A. = 8 × 16.

Prescription de 8 injections supplémentaires.

13 juillet 1948. — V.O.D. = 1 av. corr.; — T.A. = 8 × 14.

Prescription de 8 injections supplémentaires.

5 novembre 1948. — V.O.D. = 1 av. corr.; — T.A. = 8 × 14.

L'état général est excellent; la nervosité et les céphalées ont disparu. Suspension du traitement.

1er mars 1949. — V.O.D. = 0,9 av. corr.; — T.A. = 7 × 13.

Observation XIV (Personnelle).

Mme H... (Augusta), 70 ans.

28 septembre 1948. — V.O.D. × 0,8 av. corr.; — V.O.G. = 0,1 . larges hémorragies rétiniennes; — T.A. = 10 × 22.

27 octobre 1948. — Après 5 injections de 2 U.S. : V.O.D. = 1; - V.O.G. = 0,1; — T.A. - 10 × 22.

Prescription de 8 injections supplémentaires.

21 janvier 1949. — Etat stationnaire.

Observation XV (Personnelle).

Mme B... (Léonie), 74 ans.

14 décembre 1948. — V.O.D. = 1 avec + 2,50; — V.O.G. = 0,4 avec + 2 : baisse brusque de la vision depuis huit jours. Large hémorragie paramaculaire. T.A. = 25.

Prescription de 8 injections de 2 U.S. (2 par semaine).

31 janvier 1949. — V.O.D. = 1,4 av. corr.; — V.O.G. = 1,1 av. corr.; — T.A. = 21.

Observation XVI (Personnelle).

M. M... (Pierre), 60 ans.

18 février 1948. — O.D. = séclusion pupillaire; — V.O.G. = 0,2. Baisse brusque de la vision il y a trois semaines. Hémorragie rétinienne. Syphilitique en traitement. T.A. = 7 × 19.

Gluconate de calcium, 12 injections de 2 U.S. de venin.

15 avril 1948. — V.O.G. = 0,7; — T.A. = 7 × 16.

17 décembre 1948. — Rechute depuis un mois. V.O.G. = 0,4.

Rétinopathies exsudatives et hémorragiques des hypertendus.

Observation XVII (Personnelle).

Mme R... (Mathilde), 69 ans.

3 août 1948. — V.O.D. = P.L.; — V.O.G. = 1 av. + 2; O.D. : Rétinite exsudative et hémorragie ancienne et très importante T.A. = 9 × 21. Ni sucre ni albumine dans les urines.

Une injection de 1/2 U.S.

7 août 1948. — V.O.D. = P.L.; — V.O.G. = 1,4 av. corr.

Prescription de 9 injections de 1 U.S.

8 septembre 1948. — Acuité stationnaire. T.A. = 9 × 20.

Observation XVIII (Personnelle).

Mme D... (Françoise), 65 ans.

14 septembre 1948. — V.O.D. = 0,1; — V.O.G. = P.L.; — T.A. = 8 × 23. Diabète important.

O.D. : Hémorragies maculaires. Exsudats disséminés. Cataracte en évolution.

O.G. : inéclairable.

Huit injections de 1 U.S.

12 novembre 1948. — V.O.D. = 0,15; — V.O.G. = doigt à 1 mètre. Eclaircissement du vitré; — T.A. inchangée.

Rétinopathies diabétiques exsudatives et hémorragiques.

Observation XIX (Personnelle).

M. C... (André), 58 ans.

9 décembre 1948. — V.O.D. = 0,2 avec + 1; — V.O.G. = P.L. O.D.G. : Rétinopathie exsudative et hémorragique ancienne et très avancée. Diabète important traité par insulinothérapie (glycosurie, 350 g. par vingt-quatre heures). Albuminurie, 1 g. 90 par vingt-quatre heures. Légère urémie. T.A. = 8 × 18. Passé d'iridocyclite.

Dix-huit injections de 1 U.S. puis 2 U.S. (2 injections par semaine).

9 février 1949. — V.O.D. = 0,4 avec 1; — V.O.G. = P.L.

Glycosurie, 185 g. par vingt-quatre heures. Albuminurie, 0 g. 65 par vingt-quatre heures.

Rétinopathies diabétiques avec rétinite proliférante.

Observation XX (Personnelle).

Mme C... (Anna), 54 ans.

27 octobre 1948. — V.O.D. = 1,2; — V.O.G. = P.L.

Acuité stationnaire depuis trois ans. Diabète grave. La rétine gauche est envahie de rétinite proliférante et porte constamment, depuis trois ans, de larges placards hémorragiques.

Douze injections de 2 U.S.

3 mars 1949. — O.G. : Amélioration subjective. Disparition totale des hémorragies.

Observation XXI (Personnelle).

Mme M... (Elise), 65 ans.

12 novembre 1948. — V.O.D. = P.L.; — V.O.G. = 0.

Acuité stationnaire depuis un an. Diabète ancien traité par insuline. Rétinite proliférante très importante avec hémorragie.

Treize injections de 2 U.S. (2 par semaine).

18 janvier 1949. — V.O.D. = Lit de près les plus petits caractères de l'échelle d'Armaignac. Possibilité de se conduire. — V.O.G. = P.L.

15 mars 1949. — Après deux mois de suspension du traitement, le résultat se maintient.

Observation XXII (Personnelle).

Mlle B... (Marcelle), 28 ans.

13 octobre 1948. — V.O.D. = P.L.; — V.O.G. = 0,15.

Rétinite proliférante très avancée parsemée d'hémorragies. Diabète traité par insuline depuis plus de six ans.

Vingt-quatre injections de 2 U.S.

18 février 1949. — V.O.D. = 0,1 faible; — V.O.G. = 0,15.

Amélioration subjective. Amélioration de l'état général.

Observation XXIII (Personnelle).

Mme H... (Marie), 55 ans.

24 septembre 1948. — V.O.D. = P.L. inéclairable; — V.O.G. = Doigt à 1 mètre. Rétinite proliférante avec hémorragies très importantes. Corps flottants.

Vingt-quatre injections de 2 U.S.

25 février 1949. — V.O.D. = Doigt à 0,50 cm.; — V.O.G. = 0,15.

O.D.G. : Vitrés très clairs. Hémorragies très réduites. Disparition des corps flottants.

En résumé :

— *Hémorragies rétiniennes traumatiques* . 1 cas. La résorption des corps flottants a été accélérée.

— *Une apoplexie vitréenne chez une jeune bacillaire*, après avoir résisté quatre mois au traitement habituel, a été améliorée dès les premières injections de venin et est passée d'une acuité nulle à 1,2 après 40 injections.

— *Hémorragies rétiniennes de cause imprécise :* 3 cas. Résorption des hémorragies sous l'effet du venin avec des gains d'acuité de 3, 5 et 14/10.

— *Apoplexie vitréenne chez des hypertendus :* 4 cas. Résorption de l'hémorragie avec récupération de 2, 3, 7 et 9/10.

— *Rétinopathies hémorragiques hypertensives :* 7 cas. Chez 3 d'entre eux, l'acuité ne s'est pas modifiée. Chez 4 autres, le gain a été de 4, 5, 6 et 7/10. Chez 4 de ces malades, l'acuité du second œil, non porteur de lésions en foyers, a été améliorée. Des 3 autres, l'un était énucléé, le second porteur d'une

séclusion, et le troisième présentait des lésions destructives extrêmement étendues de la rétine. La tension artérielle a été, dans plusieurs cas, fortement abaissée. Les céphalées se sont amendées, la nervosité a été calmée, et l'état général fortement amélioré. Dans l'ensemble, les améliorations fonctionnelles se maintiennent après suspension du traitement.

— *Rétinopathies hypertensives exsudatives et hémorragiques :*

Dans un cas, l'acuité passe de : V.O.D. = P.L. à V.O.D. = P.L.; — V.O.G. = 1 à V.O.G. = 1,4.

Dans un deuxième cas, l'acuité passe de : V.O.D. = 0,1 à V.O.D. = 0,15; — V.O.G. = P.L. à V.O.G. = doigt à 1 mètre.

Les tensions artérielles n'ont pas été modifiées.

— *Rétinopathies diabétiques exsudatives et hémorragiques.* Un cas : l'acuité passe de 0,2 à 0,4.

— *Rétinopathies diabétiques avec rétinite proliférante.* Quatre cas : avec des acuités au-dessous de 1/10. Très légères améliorations fonctionnelles. Résorption des hémorragies. Amélioration de l'état général.

Troubles rétiniens sans lésions en foyers.

Troubles circulatoires d'origine diabétique.

Observation I (Personnelle).

M. O... (Jean), 62 ans.

30 janvier 1948. — V.O.D. = 0. Traumatisme ancien; — V.O.G. = 0,9. Cataracte corticale postérieure en cupule. Diabète ancien modéré. Fond d'œil normal.

15 juin 1948. — V.O.G. = 0,5. Fond d'œil normal. Cataracte en évolution.

20 juillet 1948. — V.O.G. = 0,1. Cataracte avancée. Pas de lésions visibles du fond d'œil.

Une première injection de 1/2 U.S. fait remonter l'acuité à 0,25

dès le lendemain. Puis on pratique une série d'injections de 2 U.S. deux fois, puis une fois par semaine, qui procurent une amélioration lentement progressive.

15 novembre 1948. — V.O.G. = 0,8 après 17 injections.

A partir de ce moment, la cataracte progresse, et l'acuité redescend lentement pour se fixer, le 4 janvier 1949, à 0,35 sans correction et à 0,55 avec le trou sténopéique.

Le traitement par injection hebdomadaire a été suivi et cette acuité se maintient encore le 20 mars 1949.

Le patient a reçu à cette date 40 injections sans présenter le moindre phénomène d'intolérance.

Ce malade, qui avait dû suspendre toute activité, a pu recommencer à lire, écrire, taper à la machine et se promener.

Troubles circulatoires d'ordre hypertensif.

Observation II (Personnelle).

Mme M..., 66 ans.

28 juillet 1948. — V.O.D. = 0,8 av. + 2; — V.O.G. = 0,9 av. 0 + 0,50 + 1,50.

O.D.G. : Veines tortueuses et dilatées, artères spasmées par endroits. Signe de Günt en plusieurs endroits. — T.A. = 9 × 21.

Injections de 1/2 U.S.

3 août 1948. — V.O.D. = 0,9 av. corr.; — V.O.G. = 1,2 av. corr.; — T.A. inchangée.

On fait 8 injections consécutives à quatre jours d'intervalle, les doses montant progressivement de 3/4 d'U.S. à 5 U.S.

3 septembre 1948. — V.O.D. = 1,2 av. corr.; — V.O.G. = 1,5 av. corr.; — T.A. = 7 × 18.

Observation III (Personnelle).

M. B... (Simon), 62 ans.

17 septembre 1948. — Mouches volantes augmentant progressivement d'importance depuis cinq ans. Mauvais état général. Pas de lésions visibles du fond d'œil. Acuité normale. T.A. = 8 × 23.

Ce malade a présenté une hémiplégie transitoire il y a cinq ans. Neuf injections de 2 U.S. (deux fois par semaine).

19 octobre 1948. — Diminution considérable des mouches volantes. Amélioration de l'état général. T.A. = 8 × 21.

Observation IV (Personnelle).

Mme F... (Adrienne), 63 ans.

7 octobre 1948. — Acuité normale. Rétrécissement concentrique des champs visuels. Céphalées. Artères rétiniennes filiformes. T.A. = 8 × 23.

Huit injections de 2 U.S.

10 novembre 1948. — Elargissement des champs visuels. Sédation des céphalées. Les artères rétitiennes ont repris un calibre sensiblement normal. T.A. = 8 × 22.

Observation V (Personnelle).

Mme G... (Irma), 54 ans.

9 novembre 1948. — V.O.D. = 0,6 av. + 1,50; — V.O.G. = 0,6 av. + 2; — T.A. = 9 × 28. Artères filiformes. Veines un peu dilatées. Ni sucre ni albumine dans les urines.

Injection sous-cutanée de 1 U.S.

12 novembre 1948. — V.O.D. = 1,3 av. corr.; — V.O.G. = 0,8 av. corr.; — T.A. = 8 × 26.

10 décembre 1948. — Après 8 injections de 1 U.S., l'acuité de l'œil droit, après quelques oscillations, s'est solidement fixée à 1,2 av. corr., et celle de l'œil gauche, après de larges oscillations, est revenue à son point de départ : 0,6. La tension artérielle s'est abaissée régulièrement à 7 × 22. Etat général très amélioré.

Observation VI (Personnelle).

Mme E... (Marie), 63 ans.

25 juin 1948. — V.O.D. = 1 av. + 1,50; — V.O.G. = 0,1 av. + 1. Forte hypertension aux environs de 26.

O.G. : Œdème chorio-rétinien diffus, avec soulèvement de la rétine.

Cinq injections de 1 U.S. (une par semaine), et Dilvasène *per os*.

30 juillet 1948. — V.O.D. = 1,2 av. corr.; — V.O.G. = 1,2 av. corr.

En résumé :

Nous rapportons 6 observations de troubles circulatoires rétiniens sans lésions en foyers, dont l'une concerne un diabète et les 5 autres, des hypertendus. Dans tous les cas, l'amé-

lioration de l'acuité est considérable (de 2 à 11/10) et les troubles subjectifs rétrocèdent. La tension artérielle est le plus souvent fortement abaissée, et l'état général très amélioré.

Les résultats acquis sont durables dans l'ensemble.

Choroïdoses séniles et rétinites circinées.

Observation I (Personnelle).

M. B... (Jean), 76 ans.

16 août 1948. — V.O.D. = 0,2 faible, av. 35 — 1,50 + 4; V.O.G. = 0,2 faible, av. 30 — 1,50 + 4.

O.D.G. : Lésions importantes de choroïdose maculaire. Artères filiformes, sclérose du cristallin. Céphalées intenses. Malade en traitement depuis des années, pour une hypertension artérielle oscillant entre 21 et 27. T.A., ce jour = 12 × 21.

La lecture est impossible depuis plusieurs mois.

Nous avons revu ce malade deux fois par semaine pendant cinq mois. Il a reçu 20 injections à des intervalles de quatre, puis de huit, puis de quinze jours, et à des doses de 1/2, puis 1, puis 2 U.S.

23 septembre 1948. — La tension artérielle est descendue à 8 × 18.

Elle est restée depuis à ce niveau sans écarts notables.

Le 3 octobre 1948, l'acuité est de 0,3 de chaque côté et la lecture du journal est devenue possible. Les céphalées régressent notablement, et les artères rétiniennes s'élargissent. Nette sensation de mieux-être.

29 novembre 1948. — V.O.D. = 0,35 av. corr.; — V.O.G. = 0,45 av. corr.

31 janvier 1949. — V.O.D. = 0,4 av. corr.; — V.O.G. = 0,5 av. corr.; — V.O.D.G. = 0,6 av. corr.

Le traitement est alors suspendu. Un mois plus tard, l'acuité est restée à ce niveau. La tension artérielle se maintient à 7 × 18. Les céphalées ont totalement disparu. Le sénile intégral du mois d'août 1948 est transformé.

Observation II (Personnelle).

M. M... (Bernard), 64 ans.

10 janvier 1949. — V.O.D. = 1 avec + 1; — V.O.G. = moins de 0,1.

Artères rétiniennes filiformes. T.O. normale. O.G. : Après dilatation : petits foyers de choroïdose maculaire sénile. Taie de la cornée. T.A. = 10 × 20.

Huit injections (deux fois par semaine) de 1, puis 2 U.S.

18 février 1949. — V.O.D. = 1,4 av. + 1; — V.O.G. = moins de 0,1. Amélioration subjective. Fond d'yeux et T.A. inchangés.

Observation III (Personnelle).

Mme N... (Catherine), 77 ans.

24 septembre 1948. — V.O.D. = moins de 0,1; — V.O.G. = 0,35 avec + 2.

O.D.G. : Choroïdose diffuse. Foyers exsudatifs à O.D.

Huit injections de 2 U.S., puis suspension du traitement.

Février 1949. — V.O.D. = moins de 0,1; — V.O.G. = 0,7 avec + 2.

Observation IV (Personnelle).

Mme T... (Marie), 77 ans.

7 septembre 1948. — V.O.D. = 0,2 av. + 1; — V.O.G. = 0,6 av. + 1,50.

O.D. : Rétinite circinée. Amas pigmentaires à la périphérie. Artères spasmées, presque invisibles. Macula désorganisée.

O.G. : Amas pigmentaires. Artères spasmées.

T.A. = 10 × 21.

Sept injections (deux fois par semaine) de 1, puis 2 U.S.

21 septembre 1948. — V.O.D. = 0,2 av. + 1; — V.O.G. = 0,7 av. + 1,50; — T.A. = 9 × 20.

Pour ces malades comme pour d'autres, il est difficile de préciser la cause de la baisse de l'acuité. En particulier, leur hypertension artérielle doit certainement être incriminée. Cependant, les lésions de choroïdose sénile semblent être la cause capitale de leur infirmité. Incapable de faire régresser les lésions fixées, notre thérapeutique semble, par l'intermédiaire d'une régularisation de la circulation, permettre la restauration des portions les moins lésées de la membrane sensible et limiter l'extension du processus dégénératif.

L'observation I nous paraît la plus instructive. Ayant suivi ce malade de très près, nous avons assisté à l'amélioration

lente et continue de son état, amélioration qui nous donnait l'impression que des tissus non totalement sclérosés certes, mais en voie de dégénérescence avancée, reprenaient lentement et progressivement leur activité.

Nous nous permettons d'insister sur ce fait que n'ont pas mis en lumière nos devanciers; il démontre l'activité profondément thérapeutique et non palliative et transitoire du venin. Il prouve aussi la nécessité, dans les affections chroniques, de poursuivre longtemps la thérapeutique, jusqu'à ce qu'on ait la certitude d'avoir atteint, dans la courbe de l'amélioration fonctionnelle, un palier au-dessus duquel il ne semble pas que l'on puisse s'élever.

Chorio-rétinites.

Observation I (Personnelle).

Mme C... (Edwige), 50 ans.

O.D. : Chorio-rétinite en foyers avec vitré trouble, évoluant depuis sept mois et apparue à la suite d'un épisode de ténonite. L'étiologie n'a pu être précisée; divers traitements par salicylate, atophan, iodure de potassium, cyanure de mercure, calcium et vitamines B.

V.O.D. = 0,5.

Tentative de traitement par injections de venin à doses croissantes. Aucune amélioration fonctionnelle ni objective.

Observation II (Personnelle).

Mlle D..., 62 ans.

4 octobre 1948. — V.O.G. = 0, depuis huit ans inéclairable.

V.O.D. = 1/20 : Léger œdème du pôle postérieur, vitré trouble. Pas d'hémorragies. L'acuité s'est abaissée en 1942 à 2/10 à la suite d'une choroïdite maculaire.

Malgré des traitements suivis par cyanure de mercure, biiodure de mercure, V.A.V., calcium et vitamines D, acétylcholine, benzylimidazoline, dilvasène, l'acuité n'a cessé de baisser progressivement, et continuellement, jusqu'à cette date.

Huit injections de 1 U.S. (2 par semaine).

8 novembre 1948. — V.O.D. = 0,2.

Observation III (Personnelle).

M. L... (Georges), 28 ans.

20 décembre 1948. — V.O.D. = 1,5; — V.O.G. = moins de 0,1 : uvéite évoluant depuis sept mois, très vraisemblablement d'étiologie bacillaire, et traitée comme telle de façon régulière.

A cette date, le segment antérieur est nettoyé et il n'y a pas de synéchies. Le vitré est légèrement trouble. Rétinite proliférante occupant le pôle postérieur.

Huit injections de 2 U.S. (hebdomadaires), plus traitement de Charpy.

22 février 1949. — V.O.D. = 1,5; — V.O.G. = 0,1 : vitré clair.

L'observation I concernant une choroïdite en évolution montre bien l'inefficacité du venin à l'égard d'un tel processus. Par contre, les résultats rapportés dans les observations II et III, bien que modestes, doivent être soulignés. Etant données les importantes lésions fixées du fond d'œil dans l'un et l'autre cas, on ne pouvait s'attendre à une meilleure récupération fonctionnelle. Ces deux observations concernent des affections arrivées au terme de leur évolution, et il semble bien que ce ne soit pas sur le processus évolutif que le traitement ait agi, mais sur ses séquelles, et singulièrement sur les perturbations circulatoires chorio-rétiniennes et le trouble du vitré.

Rétinites pigmentaires.

Observation I (Personnelle).

M. A... (Henri), 38 ans.

29 décembre 1948. — V.O.D. = 1/50; — V.O.G. = 0,1 av. 30 — 3 + 1,50.

O.D.G. : Cataracte en évolution. Rétinite pigmentaire typique; champ visuel punctiforme, central à O.G. et paracentral à O.D.

Deux U.S. deux fois par semaine.

2 février 1949. — Après 8 injections : V.O.D. = 0,15 av. 30 — 1,50; — + 1; V.O.G. = 0,2 av 30 — 3 + 1,50.

Champ visuel inchangé.

4 mars 1949. — Après la 16e injection, le résultat s'est maintenu, mais non amélioré.

Observation II (Personnelle).

Mlle A..., 40 ans.

29 décembre 1948. — Cette malade est la sœur du malade précédent.

V.O.D. = 0,3 av. 90 + 2 + 0,75; — V.O.G. = 0,3 av. 90 + 2 — 0,50.

O.D.G.: Petites opacités cristalliniennes centrales; rétinite pigmentaire typique, champ visuel de 5° de chaque côté, céphalées violentes quotidiennes, déclenchées par le moindre bruit ou la moindre fatigue. Travail à l'aiguille impossible depuis plusieurs années.

4 mars 1949. — Après 16 injections : V.O.D. = 0,35 av. corr; — V.O.G. = 0,4 av. corr.

Champ visuel inchangé.

Les céphalées ont totalement disparu dès le huitième jour du traitement, et n'ont jamais reparu. Nette amélioration subjective sous le rapport de l'acuité. Le travail à l'aiguille est devenu possible.

En résumé :

Ces deux observations concernent des rétinites pigmentaires très avancées. Leurs champs visuels, extrêmement réduits, n'ont pas été modifiés, mais leurs acuités ont cependant présenté des améliorations appréciables.

Il est intéressant de rapprocher ces faits d'une récente publication italienne de Carmi, qui souligne les excellents résultats obtenus à l'égard de cette affection, lorsqu'elle est traitée à un stade plus précoce.

Chorio-rétinopathies myopiques.

Observation I (Personnelle).

Mme C..., 43 ans.

21 juillet 1948. — V.O.D. = P.L. : Papilles grises, artères filiformes, choroïdose diffuse, déchirure paramaculaire. Décollement ancien situé entre la déchirure et la papille.

V.O.G. = 0,35 avec 90 — 1 — 10 : Choroïdose diffuse avec zones atrophiques et aspect tomenteux de la région maculaire. Nombreux corps flottants. Pas d'hémorragies rétiniennes visibles.

T.A. 10 × 21.

Administration de 1/2 U.S. sous-cutané.

26 juillet 1948. — V.O.G. = 0,5 av. corr.; — T.A. = 9 × 15.

Un demi U.S.

30 juillet 1948. — V.O.G. = 0,55 av. corr.; — T.A. = 8 × 16.

Très nette amélioration subjective.

Observation II (Personnelle).

Mme S..., 44 ans.

18 novembre 1948. — V.O.D. = 0,35 av. — 23; — V.O.G. = 0,35 av. — 18.

Baisse progressive de l'acuité malgré un traitement régulier par biiodure et vaso-dilatateurs de synthèse. Céphalées intenses.

Douze injections de 1 U.S.

18 janvier 1949. — V.O.D. = 0,4 av. corr.; — V.O.G. = 0,35 av. corr.

Amélioration subjective nette. Disparition des céphalées.

Observation III (Personnelle).

Mlle B... (Marie), 69 ans.

12 novembre 1948. — V.O.D. = 0,4 av. — 9; — V.O.G. = 0,35 av. — 9.

O.D.G. : Cataracte avancée. Lésions étendues de choroïdose myopique. T.A. = 8 × 19.

Huit injections bihebdomadaires de 2 U.S.

14 décembre 1948. — V.O.D. = 0,4 av. corr.; — V.O.G. = 0,4 av. corr.; — T.A. = 6 × 17.

Observation IV (Personnelle).

Mme F..., 38 ans.

20 novembre 1948. — V.O.D. = 0,5 av. 60 — 1 — 18; — V.O.G. = 0,4 av. — 20.

L'acuité oscille, depuis dix ans, entre 4 et 5/10 à chaque œil, sans jamais dépasser ce second chiffre.

Huit injections de 2 U.S.

20 décembre 1948. — V.O.D. = 0,55 av. corr. — V.O.G. = 0,6 av. corr.

Observation V (Personnelle).

Mme M... (Rosita), 47 ans.

28 octobre 1948. — V.O.D. = 0,15 av. 5 — 2,50 — 20; — V.O.G. = 0,3 av. 10 — 2,50 — 20.

Myopie maligne, suffusions choroïdiennes, corps flottants.

Douze injections de 1 U.S.

20 janvier 1949. — V.O.D. = 0,25 av. corr.; — V.O.G. = 0,45 av. corr.

Observation VI (Personnelle).

Mme C... (Marie), 39 ans.

17 décembre 1948. — V.O.D. = 0,6 av. — 9; — V.O.G. = 0,3 av. — 8.

Céphalées constantes depuis un an. Baisse progressive de l'acuité, choroïdose myopique avec petites suffusions choroïdiennes.

Huit injections (tous les quatre jours) à doses progressives de 1/2 à 2 U.S.

21 janvier 1949. — V.O.D. = 1,1 av. corr.; — V.O.G. = 0,3 av. corr.

Disparition totale des céphalées. Très nette amélioration subjective. Euphorie.

Observation VII (Personnelle).

Mlle G... (Yvette), 36 ans.

6 octobre 1948. — V.O.D. = 0,3 av. — 23; — V.O.G. = 0,2 av. — 13.

Baisse de la vision plus accentuée depuis quelques semaines. Mouches volantes. Papilles floues, corps flottants.

Huit injections de 2 U.S.

10 février 1949. — V.O.D. = 0,4 av. corr.; — V.O.G. = 0,5 av. corr.

Très grosse amélioration subjective. Diminution très nette des mouches volantes.

Observation VIII (Personnelle).

Mme P... (Jacqueline), 24 ans.

24 janvier 1949. — V.O.D. = 0,5 av. 105 — 1,50 — 4,50; — V.O.G. = 0,4 av. 75 — 1 — 4.

O.D.G. : Acuités stationnaires depuis un an. Gros staphylomes, régions maculaires tomenteuses, myodesopsies, pas de suffusions sanguines.

Huit injections de 2 U.S. bihebdomadaires.

21 février 1949. — V.O.D. = 0,7 av. 105 — 1,50 — 4,50; — V.O.G. = 0,5 av. corr.

Diminution des mouches volantes.

Observation IX (Personnelle).

Mme S..., 57 ans.

29 octobre 1948. — V.O.D. = 0,35 av. — 14 : Cataracte au début, vitré trouble, choroïdose importante, métamorphopsie.

V.O.G. = 0 : Cataracte choroïdienne ancienne.

Quinze injections bihebdomadaires de 1, puis 2 U.S.

15 février 1949. — Etat stationnaire.

Observation X (Personnelle).

Mme H... (Françoise), 46 ans.

18 novembre 1948. — V.O.D. = 0,3 av. 80 — 1,50 — 12; — V.O.G. = moins de 1/20.

Ses acuités sont stationnaires depuis six mois au moins.

O.D.G. : Lésions atrophiques et pigmentaires, paramaculaires, craquelures maculaires, suffusions choroïdiennes importantes, intéressant la macula à O.G. Sclérose des vaisseaux choroïdiens.

Vingt-trois injections de 2 U.S.

14 mars 1949. — V.O.D. = 0,35 av. corr.; — V.O.G. = stationnaire.

Amélioration subjective marquée. Le traitement est poursuivi.

En résumé :

Dans 9 cas sur les 10 que nous avons traités, l'acuité s'est améliorée parfois aux deux yeux, le plus souvent à l'œil le moins atteint. Les gains d'acuité sont de 1/2 à 5/10.

A ces gains objectifs, il convient d'ajouter des améliorations subjectives qui semblent relever d'une amélioration du champ visuel portant sur de petites lacunes difficiles à mettre en évidence.

Par ailleurs, les phénomènes subjectifs qui accompagnent si fréquemment les myopies graves : céphalées, mouches volantes, métamorphopsies, ont été constamment très amendées.

Les résultats sont d'autant meilleurs que les lésions sont moins étendues, les dégâts visuels moins accentués et l'état du malade moins mauvais. Mais ils sont encore appréciables dans des cas très graves.

Amblyopies toxiques.

Observation I (Personnelle).

M. G... (Louis), 50 ans.

2 août 1948. — V.O.D. = 0,1; — V.O.G. = 0,3.

Baisse rapide de l'acuité. Très mauvaise vision centrale des couleurs. Ethylisme évident.

Vitamines B + 9 injections de venin à 1, puis 2 U.S. hebdomadaires.

2 septembre 1948. — V.O.D. = 0,5; — V.O.G. = 1, avec — 0,50.

Vision centrale des couleurs normale, sauf pour le vert. Cinq injections supplémentaires de 2 U.S.

16 septembre 1948. — V.O.D. = 0,55; — V.O.G. = 1,3 av. — 0,50.

Disparition totale de la dyschromatopsie centrale. On pratique 3 injections complémentaires de venin.

Il faut souligner que le résultat a été acquis malgré que le malade continuât à s'intoxiquer.

Observation II (Personnelle).

M. M... (Jean), 46 ans.

2 août 1948. — V.O.D. = 0,8; — V.O.G. = 0,5.

Dyschromatopsie centrale. Ethylisme évident.

19 septembre 1948. — Après 8 injections de 2 U.S. : V.O.D. = 0,8; — V.O.G. = 0,7.

Le malade continue à boire.

Persistance de la dyschromatopsie centrale.

Observation III (Personnelle).

M. M... (Paul), 36 ans.

20 septembre 1948. — V.O.D. = 0,45; — V.O.G. = 0,45. Dyschromatopsie centrale. Ethylisme évident.

Huit injections de 2 U.S.

3 novembre 1948. — V.O.D. = 0,55; — V.O.G. = 0,55.

Disparition de la dyschromatopsie centrale.

Observation IV (Personnelle).

M. V... (Pierre), 56 ans.

2 septembre 1948. — V.O.D. = 0,3; — V.O.G. = 0,1.

Dyschromatopsie centrale. Tremblements, cirrhose hépatique, éthylisme et tabagisme évidents.

Acide nicotinique; vitamines B.

1er octobre 1948. — V.O.D. = 0,4 av. + 1; — V.O.G. = 0,3. Inaméliorable.

Seize injections de 1 U.S.

9 décembre 1948. — V.O.D. = 0,9 av. + 1; — V.O.G. = 0,7 av. + 1.

Il n'est pas question de supprimer l'intoxication.

Observation V (Personnelle).

M. P... (René), 36 ans.

23 novembre 1948. — V.O.D. = 0,45; — V.O.G. = 0,45.

Dyschromatopsie centrale pour le rouge et le vert. Baisse progressive de l'acuité depuis plus de six mois. Tabagisme. L'éthylisme n'est pas évident. B.-W. négatif. A déjà reçu sans succès un traitement par vitamine B et par biiodure de mercure.

Huit injections bihebdomadaires de 1/2, 1, puis 2 U.S. + acide nicotinique.

4 janvier 1949. — V.O.D. = 0,55; — V.O.G. = 0,55.

Bonne vision centrale des couleurs.

Vitamine B + 8 injections de 2 U.S. bihebdomadaires.

15 février 1949. — V.O.D. = 0,7; — V.O.G. = 0,7.

Vitamine B + 8 injections de 2 U.S.

15 mars 1949. — V.O.D. = 0,9; — V.O.G. = 0,9.

La dyschromatopsie centrale a totalement disparu. Ce malade poursuit son traitement.

En résumé :

Nous rapportons 5 observations d'amblyopies toxiques nicotino-alcooliques, toutes mises en traitement à des stades avancés et dans de mauvaises conditions, en ce sens que nos efforts de persuasion se sont révélés très insuffisants pour entraîner la suppression des toxiques.

Les gains d'acuité sont constants. Ils varient de 1 à 1/10 et sont généralement, quoique parfois inégalement, bilatéraux.

Par ailleurs, les dyschromatopsies centrales ont totalement disparu dans presque tous les cas.

Il est intéressant de rappeler que ces résultats concordent parfaitement avec ceux de nos devanciers.

Atrophie optique de cause indéterminée.

Observation (Personnelle).

M. S... (Joseph), 72 ans.

16 février 1949. — V.O.D. = 0,15 av. + 2; — V.O.G. = moins de 0,1.

O.D.G. : Atrophie optique.

T.O. au Bailliart :

O.D. = 18;
O.G. = 18.

T.A. = 7 × 17.

Cinq injections de 2 U.S. bihebdomadaires.

5 mars 1949. — V.O.D. = 0,6 av. + 2; — V.O.G. = stationnaire.

Malade en cours de traitement.

Glaucomes.

Observation I (Personnelle).

M. P... (Henri), 76 ans.

30 novembre 1948. — V.O.D. = 0 : Iridectomie antiglaucomateuse ancienne. Cataracte avancée. Tension oculaire au Bailliart, 40.

V.O.G. = 0,1 : Trou sténopéique négatif. Champ visuel légèrement rétréci concentriquement et scotome de Seidel; fines opacités cristalliniennes. Excavation en chaudron de la papille. T.O. normale.

T.A. = 18 × 7.

Injections de 2 U.S. bihebdomadaires.

La première injection porte l'acuité à gauche à 0,15 avec + 1. La troisième, à 0,25. La quatrième, à 0,3.

Le traitement est poursuivi jusqu'au 4 février 1949 (20 injections au total), sans procurer de nouvelles augmentations de l'acuité, sauf une poussée à 0,4, qui se maintient trois semaines. Le champ visuel reste inchangé.

Le malade a été revu le 11 mars 1949, après quarante jours de suspension du traitement. L'acuité se maintenait à 0,3 avec + 1, et le champ visuel s'était élargi de 5° dans toutes les directions. Le scotome ne paraît pas sensiblement modifié.

Observation II (Personnelle).

Mme E... (Lucie), 67 ans.

17 décembre 1948 : Crise de glaucome aigu bilatérale récente (T.O. au Bailliart : 85, et acuité à 0,2 de chaque côté). Les myotiques ont ramené l'acuité à 0,8 à droite et à 1,2 à gauche avec des tensions respectivement de 18 et 25.

On leur associe des injections bihebdomadaires de 2 U.S.

24 décembre 1948. — Après 3 injections : V.O.D. = 0,9; T.O. : 18; V.O.G. - 1,2; T.O. : 20.

7 janvier 1949. — Après 6 injections : V.O.D. = 1,1; — V.O.G. 1,2.

21 janvier 1949. — Après la 10e injection : V.O.D. = 1,3; — V.O.G. - 1,3.

Le champ visuel, lésé à O.D. surtout, est resté stationnaire.

4 février 1949. — Après la 14e injection, l'acuité se maintient à 1,3 pour chaque œil, bien que la tension oculaire soit remontée à 27 des deux côtés.

Atrophie optique avec excavation sans hypertension.

Observation (Personnelle).

Mme C... (Marguerite), 71 ans

22 décembre 1948. — V.O.D. = 0,5; — V.O.G. = 0,2 av. — 6 : Amblyopie.

Epreuve du trou sténopéique négative.

Réflexes photomoteurs médiocres. Légère sclérose des cristallins. Papilles excavées en chaudron.

O.D. : Léger rétrécissement concentrique du champ visuel.

O.G. : Echancrure nasale profonde du champ visuel.

T.A. : 8 × 15.

Injections hebdomadaires, puis bihebdomadaires de 1, puis 2 U.S.

La première injection porte l'acuité à O.D. à 0,8 avec 0+ 0,50, la troisième à 0,9, la neuvième à 1,1 (champ visuel inchangé).

8 mars 1949. — Après 18 injections : V.O.D. = 1,3 av. 0 + 0,50.

Les champs visuels sont élargis de 5° et l'échancrure nasale du champ gauche est, en grande partie, effacée.

En résumé, nous rapportons :

— une observation de glaucome chronique, dont l'acuité passe de 0,1 à 0,3 avec légère amélioration du champ visuel en fin de traitement;

— une observation de glaucome mis en traitement, au décours d'une poussée aiguë, dont l'acuité revient à la normale, mais dont le champ visuel n'est pas amélioré.

— une observation d'atrophie optique avec excavation, sans hypertension, dont l'acuité s'améliore de 7/10 et dont le champ visuel s'élargit en fin de traitement.

A l'occasion de ces observations, nous insistons encore sur la nécessité de prolonger longuement la thérapeutique.

CONCLUSIONS

I. — Le venin de cobra est titré en :

— unités pondérales,
— unités toxiques,
— unités physiologiques.

La préférence doit être accordée à ces deux dernières unités.

II. — Le venin de cobra est utilisable localement, sous forme de collyres et en injections sous-cutanées, intramusculaires et intradermiques, seul ou concurremment avec tous autres agents thérapeutiques, exception faite de quelques rares incompatibilités.

III. — Le venin de cobra, aux doses où nous en avons usé, et sous la forme purifiée que nous avons utilisée, est un agent thérapeutique d'une innocuité parfaite.

IV. — Les contre-indications de la cobrathérapie sont à peu près inexistantes.

V. — Trois des propriétés physiologiques du venin de cobra intéressent particulièrement l'ophtalmologiste :

a) un fort pouvoir antalgique, excluant toute accoutumance et toute toxicomanie;

b) une action vaso-dilatatrice périphérique, se doublant fréquemment d'un effet hypotenseur chez le sujet pathologique;

c) une amélioration de la fonction visuelle, par action sur la circulation chorio-rétinienne et par action sur le système nerveux central.

VI. — Les effets du venin de cobra, dans le domaine de la thérapeutique ophtalmologique, sont multiples et nullement spécifiques.

VII. — Appliqué au traitement des algies :

— migraines ophtalmiques;
— névralgies trigéminales;
— sympathalgies;
— névralgies zostériennes;
— affections douloureuses du segment antérieur;
— algies des cancers orbitaires et palpébraux,

le venin de cobra donne d'excellents résultats qui autorisent le thérapeute à tenter son utilisation exclusive.

VIII. — Le venin de cobra exerce une action trophique importante sur la cornée, qui en fait un adjuvant précieux du traitement des affections torpides de cet organe.

IX. — Dans le domaine des affections du fond d'œil, le venin de cobra détermine une régularisation de la circulation choroïdo-rétinienne, et favorise la résorption des hémorragies et la résolution des œdèmes. Il agit simultanément sur la circulation des centres nerveux et sans doute directement sur ces centres eux-mêmes, accentuant ainsi l'amélioration fonctionnelle, ainsi qu'en témoignent les augmentations d'acuité, l'élargissement du champ visuel et l'atténuation des troubles subjectifs.

X. — Le mode d'action dynamique du venin de cobra lui crée des indications particulières à l'égard des troubles fonctionnels. Nous avons ainsi traité, avec d'excellents résultats,

des troubles circulatoires rétiniens d'origine diabétique ou hypertensive.

XI. — Les résultats de la cobrathérapie, quoique moins considérables, sont cependant très intéressants à l'égard des affections qui s'accompagnent de lésions organiques, pourvu que celles-ci ne soient pas trop étendues. Il ne faut pas en attendre un remaniement de lésions fixées. Mais on assiste très fréquemment, dans les cas moins avancés, à une amélioration fonctionnelle, subjective et objective, à la résorption des œdèmes et des hémorragies, au nettoyage du vitré, à une régularisation de la circulation rétinienne. L'évolution des processus dégénératifs est arrêtée ou au moins freinée, et les parties les moins atteintes du tissu noble récupèrent leur sensibilité.

Parmi ces affections, nous avons obtenu des résultats très intéressants :

— dans les affections hémorragiques de la rétine, quelle qu'en soit l'étiologie. Les résultats sont moins bons, mais cependant intéressants, quand ces affections sont simultanément exsudatives, et, à fortiori, lorsqu'elles se compliquent de rétinite proliférante;
— dans les choroïdoses séniles et les rétinites circinées;
— dans les rétinites pigmentaires;
— dans les chorio-rétinopathies myopiques;
— dans les amblyopies toxiques et les atrophies d'origine rétrobulbaire;
— dans le glaucome;
— dans les atrophies optiques avec excavation sans hypertension;
— dans les séquelles des choroïdites.

Nos devanciers ont obtenu des résultats analogues dans les thromboses et embolies des vaisseaux rétiniens.

XII. — L'action du venin de cobra dans le domaine des affections du fond d'œil, n'étant nullement spécifique, ne doit pas exclure les thérapeutiques basées sur l'étiologie lorsqu'il sera possible de les prescrire, et en tenant compte de quelques rares incompatibilités. La cobrathérapie, dans ces limites, prend la valeur d'un adjuvant extrêmement précieux. Lorsque la thérapeutique ne peut être que symptomatique, elle peut être utilisée de façon exclusive.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu : *Le Doyen*,
L. CHELLE.

Vu, bon a imprimer :
Le Président,
J. BEAUVIEUX.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 26 mars 1949.
Le Recteur de l'Académie,
A. MARCHAUD.

BIBLIOGRAPHIE

Alvaro. — Le venin de serpent dans l'étiologie et la thérapeutique des affections oculaires. *Amer. Journ. Ophtal.*, oct. 1948, p. 1130-1146.

Amuchasteguy. — Action du venin de cobra sur le cœur et la dynamique circulatoire. Soc. de biol. de Cordoba, 1er juill. 1939.

Aquino. — Action du venin de serpent sur la résistance globulaire. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1920, p. 1531.

Arthus (M.). — Physiologie comparée des intoxications par les venins de serpents. *Archives internat. de physiol.*, II, 1912, p. 285.

Arthus et Cushny. — Action cumulative du venin de cobra. *Journ. Pharm. and Exper. Ther.*, 1922, 233, p. 246.

Authié. — Contribution à l'étude du traitement des algies cancéreuses par le venin de cobra. Thèse Aix-Marseille, 1934.

Bagnasco, Aguilar et Garzoli. — Titulacion y dosification del veneno de cobra con referencias especiales para las algias cancerosas y la hipertension arterial. *Semana Med.*, 1, 33-35, 6 janv. 1938.

Bailliart (P.). — La circulation rétinienne à l'état normal et pathologique. Doin.

Bailliart (J.-P.). — Les médications vaso-dilatatrices dans le traitement du glaucome chronique. *Paris médical*, n° 28, 6 oct. 1945, p. 301.

— Benzylimidazoline en ophtalmologie. *Ann. d'oculist.*, XI, 48.

Bailliart et Koressios. — Quelques effets du venin de cobra sur l'œil. Soc. d'ophtal. de Paris, séance du 21 avril 1934.

— Traitement de quelques lésions vasculaires du fond de l'œil. *Prat. méd. franç.*, avril 1934.

Barbeau et Laurendeau. — Résultats immédiats dans le traitement de l'épilepsie essentielle par le venin de cobra. *Union méd. du Canada*, 68, 363-374, avril 1939.

— Remote results in treatment of essential epilepsy with cobra venom. *Journ. de l'Hôtel-Dieu de Montréal*, 9, 114-130, mars-avril 1940.

Barr. — Modern medical therapy in general practrice. Vol. I, p. 40-41.

Baruk et Mathon. — Tremblement du type pithiatique, céphalée avec bouffées confusionnelles, perturbations sympathiques cervicales (origine traumatique). Guérison par le venin de cobra. *Ann. méd. psychol.*, 96, 339-345, mars 1938.

Beerens et Cuypers. — Action du venin de cobra sur la circulation. *Bruxelles médical*, 12 mai 1935, p. 757.

Behan. — *Amer. Journ. Surg.*, 50, 450-473, 1940.

Behrmann. — Uber glossopharyngens und trigeminusneuralgie und ihre behandlung mit schlangengift. *Deuts. Med. Wochenschr.*, 26 juill. 1940, 66, p. 817-819.

Belfanti et Arnaudi. — *Bull. de la Soc. internat. de microb.*, 4, 1932, p. 199.

Bertrand. — Effets anticoagulants du venin de cobra « in vitro ». *C. R. de la Soc. de biol.*, 1944, p. 761-763.

Bethea. — *Year book of general therapeutics*, 1940, p. 351-358.

Biancheri. — Action du venin de cobra sur le liquide cérébro-spinal. *Pathologica*, 7 févr. 1927, 19, 65.

Billiottet (J.). — Contribution à l'étude de quelques applications thérapeutiques du venin de cobra. Thèse Bordeaux, 1936.

— Le venin de cobra et le traitement de la douleur. *Rev. méd. de synthèse*, 7e année, n° 1, 1939.

Binet. — Les animaux au service de la science. Gallimard, Paris, 1940.

— Effets de certains sulphydriles contenus dans le venin de cobra « in vitro ». *Bull. de la Soc. de chim. biol.*, juill. 1946, t. 28, p. 631-639.

Binet et Wellers. — Relation entre la nature chimique du venin de cobra et son action toxique. *Presse médic.*, 1947, p. 614.

Black. — Cobra venom for relief of pain. *South Med. Journ.*, avril 1940, 33, 432-437.

Boer (J.). — Contribution à l'étude du venin de cobra comme antialgique. Thèse Paris, 1935.

Bouché (G.) et Hustin (A.). — Le choc vasotrophique. *Bull. de l'Acad. Roy. médic. belge*, 1919.

— Chocs thérapeutiques contre chocs morbides. Paris, Masson, 1922.

Boudin. — Les venins en thérapeutique. Thèse méd. Paris, 1939.

Bouquet (H.). — Le venin de cobra et le cancer. *Monde médic.*, 15 sept. 1933.

Bovet (M. et Mme). — Application de la méthode de Warburg à l'étude de l'action estérasique du venin de cobra. *Presse médicale*, 1943, p. 423.

Bruner-Ornstein. — Essai de traitement des affections neurologiques par le venin de cobra. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 50, 127, 1937.

Bullrich. — *Rev. Argent. de Cardiol.*, 3, III, 1936.

— *Revue méd. latino-amer.*, 22, 744, 1937.

Bullrich et Ferrari. — Traitement des douleurs de l'angine de poitrine par le venin de cobra. *Prensa Med. Argent.*, 12-16 janv. 1940, 27.

Burckhardt (A.). — Berlin. Die Behandlung der rheumatischen erkrankungen mit schlangengift. *Deuts. Med. Welmschr.*, 61, 1159, 1161, 1935.

Buvat, Le Gac et Mauvoisin. — Délire onirique avec agitation confuse à l'injection du venin de cobra. Mort au sixième jour. *Bull. et Mém. de la Soc. de méd. de Paris*, n° 16, séance du 24 nov. 1934.

Calmette (A.). — Etude expérimentale sur le venin de naja tripudians. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1892, t. VI, p. 160.

— Contribution à l'étude du venin des serpents. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1894, t. VIII, p. 275.

— Contribution à l'étude des venins. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1895, t. IX, p. 225.

— Sur l'action hémolytique du venin de cobra. *C. R. des séances de l'Acad. des Sc.*, 1902, t. 134, p. 146.

— Les venins, les animaux venimeux, la sérothérapie antivenimeuse. Masson, Paris, 1907.

— Interprétation au sujet de la note des Docteurs Taguet et Monaelesser sur le traitement des algies et des tumeurs par le venin de cobra. *Bull. de l'Acad. de Méd. de Paris*, 14 mars 1933, p. 373 et 374.

Calmette (A.), Saenz (A.) et Costil (L.). — Effets du venin de cobra sur les greffes cancéreuses et sur le cancer spontané de la souris. *Bull. de l'Acad. des Sc.*, n° 3, juill. 1933; *Echo médical du Nord*, n° 37, 16 sept. 1933.

Carmi. — Azione terapeutica del veleno di cobra in oftalmologia. *Rassegna ital. d'Ottal.*, 15 sept.-oct. 1946, 437-439.

Chassaing. — Action physiologique et thérapeutique du venin de cobra dans les affections vasculaires de l'œil. Thèse Paris, 1935.

Chopra (R. N.) and Chowan (J. S.). — Cobra venom in therapeutics. *Indian Med. Gaz.*, 72, 235, 1935; 72, 339-348, 1937;

— Venom of Indian cobra in certain painful conditions. *Indian Med. Gaz.*, 75, 69, févr. 1940.

Chowan. — Trans. Physiol. Soc. India, 1940. The pharmacology and therapeutic uses of snake venoms. *General printing press. Lahore, India*, 1940.

Chowan and Chopra. — The use of cobra venom in nerve leprosy. *Indian Med. Gaz.*, 73, 720, 1938, in *Revue coloniale*, n° 125, 15 novembre 1939, p. 404.

Cicardo. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 120, 732, 1935.

Clément. — Contribution à l'étude du traitement de la tuberculose laryngée à l'hôpital. Effet des injections de cobra-toxine. Thèse Paris, 1934.

Cohen-Bacri. — Contribution à l'étude des venins. Thèse Alger, 1940.

Condarti (A.) et Latzer (P.). — Chimie du venin de serpent. *Bioch. Zeits.*, 1928, 197, 222-226.

Correa da Costa et Duek. — O veneno de cobra na dysmenorrhea. *Rev. de gynéc. et d'obstét.*, 2, 10-15 juill. 1938.

Corteggiani. — Formation d'acétylcholine dans le cerveau « in vitro », en présence de bleu de méthylène et de venin de cobra. *C. R. de la Soc. de biol.*, 131, 883-887, 1939.

Cuboni. — Action toxique de la lysocithine et du venin de serpent. *Boll. L. Ist. sierol. milanese*, 6, 409, 75, déc. 1927.

Cushni et Yagi. — On the action of cobra venom. *Philos. Trans.*, 208, 1918, p. 1.

Cussac. — Action thérapeutique des venins. Thèse méd. Toulouse, 1946.

Dale et Laidlaw. — *Journ. of Physiol.*, 41, 1911, p. 318.

Dalmon. — Le venin des serpents. Thèse Paris, 1905.

Dé (S. S.). — Studies on Haémolysin of cobra venom. *Indian Journ. Med. Research.*, 27, 531-536, oct. 1939; 27, 793-806, janv. 1940; 27, 807-817, janv. 1940.

Delezenne et Ledept (Mlle). — Formation de substances hémolytiques et de substances toxiques aux dépens du vitellus de l'œuf soumis à l'action du venin de cobra. *C. R. de l'Acad. des Sc.*, 1911, 153, p. 84, et 1912, 155, p. 1101.

Delezenne et Fourneau. — Contribution à l'étude du phosphatide hémolytisant (lysocithine) provenant de l'action du venin de cobra sur le vitellus de l'œuf de poule. *Bull. de la Soc. de chim.*, 15, 1914, p. 421.

Dieulafé (L.). — Les animaux venimeux et l'emploi thérapeutique de leur venin. *Gaz. méd. du S.-O.*, avril 1934, p. 299.

Dieulafé (L. et R.). — Venin de cobra et cancer. *Toulouse médical*, n° 9, 1er mai 1934.

Diop Ousmanne. — Etude sur le traitement du cancer par le venin de cobra. Thèse méd. vét., Paris, 1936.

Donatelli (L.). — L'azione analgesica dei veleni ofidici è di natura histaminica ? *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 22, 192-194, mars 1946.

Mac Dowell. — Use of cobra venom for relief of pain in herpes zoster. *Med. Rec.*, 153, 173-174, 5 mars 1941.

Drueck. — *Med. World.*, 59, 20-22, 1941.

Dumatras (R.). — Essais biologiques au sujet du venin de cobra. *Soc. de path. comparée*, mars 1933, n° 439.

— Recherches sur les toxalbumines, la ricine et les venins. *Soc. de path. comparée*, mars 1933, n° 438.

— Contribution à l'étude du venin de cobra. *Rev. path. comparée et d'hyg. gén.*, avril 1934.

— La question du venin de cobra. Une mise au point. *Rev. path. comparée et d'hyg. gén.*, avril 1934.

— La question du venin de cobra. Une mise au point. *Rev. path. comparée et d'hyg. gén.*, mai 1935.

— Considérations biologiques, pharmaco-dynamiques et thérapeutiques sur le venin de cobra dans l'algie rebelle et comme modificateur de certains terrains. *Union méd. du Nord-Est*, n° 8, août 1937.

Dumatras et Taguet. — Quelques considérations sur le venin de cobra. Essais biologiques et cliniques! *Le Médecin d'Alsace et de Lorraine*, mai 1936, et *Rev. méd. de Nancy*, 1er janv. 1936.

Elliott (R. H.). — A contribution to the study of action of Indian cobra venom. *Philos. Trans.*, 197, 1905, p. 461.

Fabbri. — Policlinico. *Med. Section*, 45, 256, 1938.

Feldberg. — Action of bee venom, cobra-venom and lysolécithin on adrenal medulla. *Journ. Physiol.*, 20 déc. 1940, 99, p. 104-118.

Feldberg et Kellaway. — *Austral. Journ. of exper. biol.*, 15, 1937, p. 19.

— Circulatory effects of the venom of the indian cobra (Naia, Naia) in cats. *Australian J. Exper. Biol. and Med. Soc.*, 15, 1937, p. 159-172.

— *Austral. Journ. of exper. Biol.*, 15, 1937, p. 441.

— Liberation of histamine and formation of lysocithine-like substance by cobra venom. *Journ. of Physiol.*, 94, 1938, p. 187 et 232.

Finot (A.). — Le traitement des algies rebelles, et particulièrement des algies cancéreuses, par le venin de cobra. *Rev. thérap. des alcaloïdes*, 4e série, n° 5, mai 1933.

Flexner et Noguchi. — Snake venom in relation to hemolysis and toxicity. *Journ. of Exper. Med.*, 1902, VI, p. 277.

Fontana. — Thérapeutique oculaire des venins. *Rassegna Ital. d'ottalmolog. Clinica*, oct. 1939, p. 776-780.

Forgerit. — La cobrathérapie dans le cancer. Thèse méd. vét., Toulouse, 1936.

Freedberg et Risemann. — Le venin de cobra dans le traitement de l'angine de poitrine. *New-England Journ. Med. Boston*, 1945, 233, p. 462.

Fusau Ishiwara. — Phamacological action of cobra and « Habu » venoms and their pathological and anatomical effects. *Arch. Exper. Pathol. Pharm.*, 103, 1924, p. 219-222, et *Chemical abstracts*, 1924, 18, 3225.

Gass. — *Indian J. Med.*, 10; 37, 1938.

Gautrelet (J.). — Le mécanisme de l'hypotension consécutive à l'injection du venin de cobra. *Bull. de l'Acad. de méd.*, séance du 14 nov. 1939, n° 32, p. 412.

Gautrelet, Corteggiani et Carayon-Gentil (Mme). — Mise en évidence de lécithides dans le complexe acétylcholinique cérébral par action du venin de cobra et des sels biliaires. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 135, n° 11, 12 juin 1941, p. 832.

Gautrelet (J.) et Halpern (N.). — Action du venin de cobra sur l'excitabilité neuro-musculaire de la grenouille. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1933, 113, p. 1486.

— Etude expérimentale sur l'action du venin de cobra sur la circulation. *C. R. de la Soc. de biol.*, 115, 1934, p. 942.

Gautrelet (J.), Halpern (N.) et Corteggiani (E.). — Mécanisme de l'action des doses physiologiques du venin de cobra sur la circulation. *Arch. internat. de physiol.*, 38, 1934, p. 293.

Gautrelet (J.) et Corteggiani (E.). — Libération de l'acétylcholine du complexe acétylcholinique des mammifères par le venin de cobra. *C. R. de l'Acad. des sc.*, 207, 1938, p. 465. *C. R. de la Soc. de biol.*, 131, 1939, p. 95.

Gayle (R. F.) and Williams (J. N.). — The symptomatic treatment of the Parkinsonian Syndrom with Cobra venom. *South Med. Journ.*, 31, p. 188-192, 1938.

Ghosh (B. N.) et Dé (S. S.). — Investigation on isolation of neurotoxine and haemolysin of cobra venom. *Indian Journ. Med. Research*, 25, p. 779-786, janv. 1938.

Giovannoli. — Venins de serpents en thérapeutique. *Minerva Med.*, I, p. 236-237, mars 1946, et I, p. 283, avril 1946.

Goebel. — Contribution à l'étude de l'hémolyse par le venin de cobra. *C. R. des séances de la Soc. de biol.*, 1905, t. 58, p. 422.

Gosset (P.). — Présentation de la note des Docteurs Taguet et Monaelesser sur le « Traitement des algies des tumeurs par le venin de cobra ». *Bull. de l'Acad. de méd. de Paris*, 14 mars 1933.

Gottdenker et Wachstein. — Circulatory effects of venom of Indian Cobra. *Journ. Pharm. et Exper. thérap.*, 69, 11-127, juin 1940.

Goullieux. — Contribution à l'étude de l'éclampsie et des états prééclamptiques. Leur traitement par le venin de cobra. Thèse Paris, 1938.

Grasset et Schaafsma. — Recherches sur les venins des colubridés opistoglyphes africains (Dispholidus typus). Soc. de pathol. exot., 10 janv. 1940 et 14 févr. 1940.

Greenhill. — *M. Clin. North America*, 25, p. 118-120, 1941; *Year Book of Obst. and Gynecol.*, p. 357-359, 1940.

Halphen, Djiropoulos et Pasqualini. — Utilisation du venin de cobra dans la thérapeutique des cancers pharyngo-laryngés. Soc. oto-rhino-laryngol. de Paris, *Presse médicale*, 16 déc. 1933.

Hansen. — Essais de purification de divers venins de serpents. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1931, 106, p. 320.

Hanut. — Contribution à l'étude des effets du venin de cobra sur la coagulation sanguine « in vitro ». *Arch. Inst. Physiol.*, 47, oct. 1938, p. 345-360.

Hayman and Macht. — Clinical and biochemical studies in cobra venom therapy. *Med. Rec.*, 152, 17 juill. 1940, p. 67-69.

Hodes et Thorner. — Le venin de cobra et la suppression de la douleur dans le cancer. *Amer. Journ. Roentgenol.*, Philadelphie, 1945.

Hollingsworth. — *Therap. Gaz.*, 36, 1912, p. 1.

Hopkins. — Etude comparative de l'action du venin de cobra et d'autres analgésiques sur l'activité mentale. *Arch. Internat. Pharm.*, 1939, 63, p. 179.

Houssay (B.-A.). — Action locale des venins de serpents. *C. R. de la Soc. de biol.*, 89, 1923, p. 55-57.

— Classification des venins de serpents. *C. R. de la Soc. de biol.*, 105, 1930, p. 308.

Houssay et Hug. — Action de l'apomorphine et du venin de crotale sur les centres respiratoires et vagaux de la tête isolée. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1928, 99, p. 1509-1511.

Houssay et Mazzocco. — Mécanisme de l'action des venins de serpents et de scorpions. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1925, 93, p. 1120-1122.

Houssay et Molinelli. — *Amer. Journ. of physiol.*, 77, 1926, p. 184.

Houssay (B.-A.) et Sordelli. — Action des venins de serpents sur la coagulation du sang « in vivo ». *C. R. de la Soc. de biol.*, 1919, p. 1029.

Houssay, Négrette et Mazzocco. — Action des venins de serpents sur le nerf et le muscle isolés. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1922, 87, 823.

Hugues. — *Bioch. Journ.*, 29, 1935, p. 437.

Israël. — Sur l'hémolyse par le venin de cobra. Thèse Lille, 1920-1921.

Iyengar, Schra, Mukerji. — Studies on protease of cobra venom. *Indian Journal Med. Research*, oct. 1938, 26, p. 487-492.

Jean-Gallois. — Glaucome chronique et vaso-dilatation élective minima (le test de nocivité vaso-dilatatrice). *Annal. d'oculist.*

Johnson. — Cobra venom ineffective in 2 cases. *Anna. Int. Med.*, août 1940, 14, 325.

Kajaia. — Precipitating power of snake venom especially cobra venom upon albumines. *Zeits. f. Immunit. proph.*, 1927, 50, 1-30.

Kellaway. — Animal poisons. *Ann. Rev. Bioch.*, 1939, 8, p. 541-556.

Kellaway et Trethewie. — Liberation of adenyl compounds from perfused organs by cobra venom. *Austral. Journ. Exper. Biol. and Med. Soc.*, mars 1940, 18, p. 63-88.

Kirschen. — Venin de cobra. Son emploi thérapeutique. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 1937, 16, 1051.

Klein. — Cobra venom in therapy of tabetic gastric crises with lancinating pain. *Casop. lek. Csk.*, 18 mars 1938, 77, p. 367-368.

Klobusitzky. — *Klin. Wochenschr.*, 1937, 16, 2.

Korbler. — *Klin. Wochenschr.*, 1937, 50, 127.

Koressios (N.-T.). — Les modifications du taux de l'urée sanguine et de l'azote polypeptidique au cours du traitement par le venin de cobra. *Prat. méd. franç.*, 1935, 14.

— Le venin de cobra. Son action physiologique. Ses indications thérapeutiques. Paris, Maloine, 1935.

— Recherches expérimentales sur l'action physiologique et les effets thérapeutiques du venin de cobra. Statistique por-

tant sur dix mille cas traités par le venin de cobra. Congr. neurol. internat. de Londres, 23 juill.-2 août 1935, in *Revue neurologique*, oct. 1935, et *Presse médicale*, 18 sept. 1935.

— Sur la posologie, l'action physiologique et les indications thérapeutiques du venin de cobra. *Revue odontologique* n° 4, avril 1936.

— Antibiotiques d'origine végétale et animale. Recherches sur le pouvoir antibiotique de la pectine et de l'acide formique. *La France médicale*, févr. 1949, n° 2.

Koressios, Tillé et Chassaing. — Etude comparative sur certains effets physiologiques du venin de cobra filtré et non filtré. *C. R. de l'Acad. des sc.*, t. 200, n° 13, 25 mars 1935, p. 1135 et 1136.

Kravkov. — *Acta Opht.*, 17, 89, 1939.

Kubiczeck. — Les venins de serpent, et en particulier le venin de cobra, dans la thérapeutique. *Polska Gazeta Lekarska*, 22 déc. 1935, p. 925.

— Etude sur l'effet analgésique du venin de cobra. *Polska Gazeta Lekarska*, 5 janv. 1936, p. 3.

Labarre et Vesselovsky. — Glutathion et venin de cobra. *Act. Biol. Bel.*, 1943, p. 123.

Laignel-Lavastine. — Conférences de sympathologie clinique, 1926-1929, A. Chahine, édit.

Laignel-Lavastine et Koressios. — Traitement des algies cancéreuses par le venin de cobra. *Mém. de la Soc. de méd. de Paris*, n° 7, mars 1933.

— *Journ. de méd. de Paris*, 27 juill. 1933.

— Les lignes directrices du traitement des algies en général par le venin de cobra. *Rev. méd. franç.*, juin 1935.

Laignel-Lavastine, Wurmser et Koressios. — Le mécanisme physiologique de l'action hypotensive du venin de cobra. *Bull. et mém. de la Soc. de méd. des hôp.*, 1934, p. 494.

Lamb. — On the action of the venom of cobra and of Daboia on the red blood corpuscules and the blood protoplasma.

Lavedan. — Note relative au venin de cobra. *C. R. de l'Acad. de méd.*, 5 févr. 1935.

Ledept (S.). — Contribution à l'étude des venins. Thèse doct. ès sc., Paris, juin 1914.

Lée. — *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1941, 116, p. 216-219.

Levent (R.). — Essais thérapeutiques par le venin de cobra. *Gaz des hôp.*, n° 104, 20 déc. 1933.

Loepers et collaborateurs. — *Presse médicale*, 1935, p. 696.

Loewi. — *Arch. of Physiol.*, 1937, 239, p. 430.

Macht, Herman et Lévy. — *Journ. Pharm. and Exper. Therap.*, 1916, 8, 1.

Macht (D.-I.). — *Sciences*, 1930, 71, 302; *Med. Rev. of Rev.*, 1932, 38, 585.

Macht and Brooks. — *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 41, 418, 1933.

Macht (D. I.) and Bryan (H. F.). — Influence des venins de serpents sur le comportement du rat dans un labyrinthe circulaire. *C. R. de la Soc. de biol.*, 119, 1935, p. 306-310.

Macht (D. I.). — Action du venin de cobra sur le système nerveux. *Amer. Journ. Physiol.*, 113, 90, 1935.

– Action du venin de cobra sur le seuil de la douleur chez l'homme et chez le cobaye. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1935, 120, p. 286-289.

Med. Rec., 1936, 144, 537.

— *Proc. Nat. Acad. Sc.*, 1936, 22, p. 61-71.

Macht and Bryan. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 1936, 123, 385.

Macht (D. I.). — *Tr. Amer. Therap. Soc.*, 1937, 37, 45.

— *Amer. Journ. Physiol.*, 1937, 119, 367.

Scient. Monthly, 1938, 47, 34.

— *Amer. Journ. Physiol.*, 1938, 123, 134.

— Expériences thérapeutiques avec le venin de cobra. *Ann. Int. Med.*, 11, 1938, 1824-1833.

— Comparative effects of cobra venom and morphine on psychological reactions. *Med. Press.*, 1939, 201, 254.

Macht (M. B.). — Nouvelle méthode pour la mesure quantitative de la sensation douloureuse. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1939, 42, p. 428-432.

— Effet d'injections répétées de venin de cobra et de morphine sur le comportement de rats dans un labyrinthe. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1939, 42, p. 433-436.

— Comportement de rats dans un labyrinthe en relation avec l'effet analgésique du venin de cobra et de la morphine. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1939, 42, p. 436-438.

Macht (D. I.) and Macht (M. B.). — *Amer. Journ. Physiol.*, 1939, 128, p. 574; 1939, 126, p. 574.

— Comparative study of cobra venom and other analgesics on mental efficiency. *Arch. internat. de pharm. et thérap.*, 1939, 63, 179-188.

— Effets comparés du venin de cobra et des opiacés sur la vision. *Journ. Exper. Psychol.*, 1939, 25, 481-493.

— *Amer. Journ. Physiol.*, 1940, 129, 412.

Macht and Brooks. — Prolonged administration of cobra venom in relation to kidney and liber function. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1939, 41, 418-421.

Macht and Harden. — *Amer. Journ. Physiol.*, 1940, 129, 411.

Macht (D. I.) and Macht (M. B.). — *Journ. Amer. Pharm.*, 1940, 23, 193-199.

Macht and Brooks. — *Amer. Journ. Physiol.*, 1940, 129, 410.

Macht (D. I.). — Cobra venom therapy in dermatology and syphilology. *Urol. and Cutan. Rev.*, 1940, 44, p. 119-123.

— New developments in the pharmacology and therapeutics cobra venom. *Trans. Amer. therap. Soc.*, 1940, 40, 62-69.

— Recent developments in pharmacology and therapeutics of cobra venom. *Med. Rec.*, 21 mai 1941, 153, 369-375.

Macht (D. I.), Sherman (S.) and Brooks (D. J.). — Effect of repeated injections of cobra venom on blood chemistry and morphology. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1940, 43, p. 458-461.

Madaus. — L'emploi thérapeutique du venin de serpent à lunettes. Congr. intern. homéopathique de Berlin, in *L'homéopathie moderne*, 1er nov. 1937.

Maës. — Traitement des algies et de l'hypertension par le venin de cobra. *Annal. Poly. Saint-Vincent*, 1938, 6.

Magenta. — Action des venins de serpents sur le cœur. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1922, 87, 835.

Manès (A. J.). — El veneno de la serpente cobra en las lesions oculares. Congr. Argent. de Oftal. de 1936, 1938, 2, 603-605.

Marx et Peck. — Cataphoretic separation of toxic components of moccassin venom. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, févr. 1938, 38, p. 84-86.

Maurel. — Sur la posologie, l'action physiologique et les indications thérapeutiques du venin de cobra. *Revue odontologique*, déc. 1935.

Meigs. — *New-England Journ. Med.*, 1940, 222, p. 187-190.

Merchante. — Compositions du venin de serpent. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1936, 112, p. 487.

Michaux. — Traitement des obstructions des vaisseaux rétiniens par injections rétrobulbaires d'acétylcholine suivies d'injections intramusculaires de venin de cobra. *Bull. de la Soc. d'opht. de Paris*, déc. 1938, 50, 605-614.

Miffre (J.). — Contribution à l'étude du venin de cobra dans le traitement des algies cancéreuses. Thèse Toulouse.

Monaelesser et Taguet (C.). — Traitement des algies et des tumeurs par le venin de cobra. *Bull. de l'Acad. de méd.*, 1933, et le *Répert. méd. prat.*, n° 86, juin 1933.

Monserrat, Schobl et Guerrero. — Venom of the Philippine Cobra. *Philippines Journ. Soc.*, 1920, 17, p. 59-64, et *Chemical abstracts*, 1921, 15, 901.

Mousson-Lanauze et Hariz. — A propos du venin de cobra. *Bull. de la Soc. franç. et de la Soc. lyonn. d'hist. de la méd.*, n^{os} 3 et 4, mars-avril 1934.

Nedved. — Poznamky k leobe neuralgie trigeminu cobratoxinem. *Casop. Lèk. Cesk.*, 24 juin 1938, 77, 774-778.

Negro, Pennachietti et Simonini. — Il veneno di cobra net trettamento del algie. *Minerva Med.*, 25, 1934, p. 475-478.

Nielsen. — Emploi du venin de cobra dans le traitement des névralgies et de la syphilis nerveuse. *Nordisk Med.*, vol. V, n° 8, 24 févr. 1940, p. 325.

Noc (F.). — Sur quelques propriétés physiologiques des venins de serpent. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1904, p. 387.

Nolf. — *Bull. de l'Acad. roy. belge*, 1902, p. 895.

— *Bull. de l'Acad. roy. belge*, Cl. Sciences, 1910, p. 669.

Orticoni. — A propos de l'action du venin de cobra dans le traitement des algies et des tumeurs. *Presse médicale*, 20 janv. 1934, n° 6, p. 112.

Pacella. — Action des venins de serpent sur les centres bulbaires. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1923, 88, p. 366.

Parsonnet et Berstein. — Cobra venom : its use in stenocardia. *Amer. Journ. Med. Sc.*, nov. 1940, 200, 581-586.

Pasqualini. — Le venin de cobra dans la thérapeutique des cancers pharyngo-laryngés. Thèse méd. Paris, 1934.

Peck (S. M.) et Goldberger (M. A.). — The treatment of uterine bleeding with snake venom. *Amer. Journ. of Obst. and Gyn.*, 6 juin 1933, 25, n° VI.

Phisalix (C.). — Venins et animaux venimeux dans la vie animale. *Rev. Sc.*, 4^{e} série, t. 8, p. 97, 104, 329).

Phisalix (M.). — Animaux venimeux et venins. Masson, 1922.

— Les venins en thérapeutique. *Synthèse*, n° 10, oct. 1936.

— Le sens biologique de la fonction venimeuse. *Assoc. franç. pour l'avanc. des sc.*, janv. 1933, p. 1 à 10.

Phisalix (Mme). — Emploi rationnel des venins dans la thérapeutique moderne. *Presse médicale*, 1941, 773.

Phisalix et Pasteur. — Action négligeable des rayons ultra-violets sur la malignité de la neurotoxine. *C. R. de l'Acad. des sc.*, 1928, 186, 538-540.

Polson, Joubert et Haig. — Etude sur l'électrophorèse des venins de cobra. *Biochem. Journ.*, Londres, 1946, 40, n° 2, p. 265-269.

Poole. — Use of cobra venom for relief to intractable pain. *Med. Rec.*, 16 avril 1941, 153, 8, p. 287-291.

Poulain. — Traitement de l'éclampsie puerpérale par le venin de cobra. *Bull. de la Soc. de thérap.*, 1937, 6, p. 145.

Propper-Graghtchenkoff. — *Acta Med. U. R. S. S.*, 1938, 1, 110.

Putnam. — *Modern medical therapy in general practice*, vol. 2, p. 2009.

Rabinovitch. — Action des venins des serpents sur la thrombine et l'antithrombine. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1923, 88, p. 369-370.

— Action antithrombine du venin de cobra. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1925, 92, p. 833-834.

Ravina (A.). — Les applications thérapeutiques du venin de serpent. *Presse médicale*, 3 janv. 1934, n° 1, p. 4.

Ridley. — Ophtalmie par venin de serpent. *Brit. Journ. Opht.*, 1944, 28, 568.

Rogers (L.). — On the physiological action and antidotes of colubrine and viperine snake venoms. *Proc. Soc.*, 1903, 72, et *Philos. Trans.*, 1905, 197, p. 123.

Rottmann. — Wirkungswerse und indikations geblet von schlangengiften nisbesondere bes giftes des brillenschlange. *Deuts. Med. Wochenschr.*, 16 août 1940, 66, 897, et 23 août 1940, 930.

— Kobratoxin in der behandlung der neurolues. *Wien. Med. Wochenschr.*, 3 déc. 1938, 88, 1257-1261.

— *Klin. Wochenschr.*, 1937, 16, 1051-1056.

Roy. — Lipolytic activity of venoms. *Indian Journ. Med. Research*, juill. 1938, 26, 249-257.

Rutherford. — Use of cobra venom in relief of intractable pain. *New-England. Journ. Med.*, 1939, 221, 408-413.

Savy. — Venins. Traité de thérapeutique clinique. Masson, 4e éd., t. I, p. 67.

Schwabe. — Cobra venom solution; preliminary report of council on pharmacy and chemistry. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 5 oct. 1940, 1115-1196-1197.

Segré. — Analgésie au venin de cobra. *Bol. e. Mem. Soc. Piemont. di Chir.*, n° 2, 1935.

Seiber. — Versuche zur schnerz bekamplung mit kobragift. *Munch. Med. Wochenschr.*, 27 mai 1936, 83, 527-528.

Sessex. — Thérapeutique par venins et leur action physiologique. *Physiol. Rev.*, janv. 1945, 25, 148-170.

Simonin et Brion. — Données expérimentales sur l'action variable des venins de cobra titrés pour l'usage thérapeutique. *C. R. de la Soc. de biol. de Nancy*, séance du 8 nov. 1935.

Steinbrocker (O.), Mc Eachern (G. C.), La Motta (E. P.) et Brooks (F.). — Expérience with cobra venom in the arthralgies and related conditions. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1940, 114, p. 318-322.

Swinny. — Hypersensitiveness to cobra venom. *Urol. and cutan. Rev.*, mars 1941, 45, p. 200-201.

Taguet. — La cure des algies par le venin de cobra. *Rev. de pathol. comp.*, juin 1938, 38, p. 784-789.

— La cure des algies et des tumeurs malignes. Soc. de méd. de Paris, 29 avril 1933.

— Soc. de méd. de Paris, 8 déc. 1933.

— Le venin de cobra et son usage thérapeutique. *Bull. et mém. de la Soc. de méd. de Paris*, n° 12, séance du 23 juin 1934.

— La cobrathérapie. *Centre médical*, n° 2, févr. 1936, p. 56.

— Incompatibilité au cours d'un traitement cobrathérapique. *Bull. et mém. de la Soc. de méd. de Paris*, 14 déc. 1934.

— Le venin de cobra en thérapeutique. *C. R. de la Soc. de méd. de Strasbourg et Bas-Rhin*, 25 janv. 1936.

Taguet, Dumatras et Rousseau. — Le venin de cobra. Editions de la Cobratoxine.

Taguet (G.) et Rousseau. — Etude biochimique de la fonte des tumeurs malignes par le venin de cobra. *Les Néoplasmes*, t. XII, n° 4, juill.-août 1933.

— Considérations biologiques et biochimiques sur le venin de cobra employé dans les algies cancéreuses. *Les Néoplasmes*, t. XII, n° 4, juill.-août 1933.

Thomas (L.). — Clinical expériences with cobra venom in migraine headaches. *Med. Record*, 7 août 1940, 152, 109-110.

Tillé (H.) et Koressios (N. T.). — Le venin de cobra modificateur de la circulation rétinienne dans le traitement de diverses affections vasculaires du fond de l'œil. *Arch. Inst. Prophyl.*, t. VII, n° 1, 1er trim. 1935.

Tiscornia, Just et Nano. — O veneno de cobra en oftalmologia. *Ophtalm.*, 1, 224-228, 1939.

Treves. — *Med. Clin. North America*, 1940, 24, 595-602.

Velarde et Miravent. — Action des venins de serpents sur l'utérus et l'intestin isolés. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1920, 83, p. 1359-1360.

Vellard. — Variations « in vitro » de la résistance globulaire sous l'influence des venins de serpents. *C. R. de l'Acad. des sc.*, 1939, 205, p. 538.

Vellard et Miguelote Vianna. — Venins et globules rouges. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1935, 118, p. 19.

— Modifications sanguines chez des cancéreux traités par le venin de cobra. *C. R. de l'Acad. des sc.*, 1935, p. 98.

Vernes (A.) et Koressios (N. T.). — Pouvoir hypotenseur du venin de cobra. *Bulletin médical*, n° 3, 20 janv. 1933.

— *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp.*, 20 janv. 1934.

— L'action du venin de cobra sur la pression artérielle (homme normal et homme hypertendu). *Arch. Inst. proph.*, n° 1, janv.-mars 1934.

— De l'effet du venin de cobra sur les lésions vasculaires du fond de l'œil. *Arch. Inst. proph.*, t. VI, n° 2, 2e trim. 1934.

Viaud-Grandmarais. — Emploi de la vipère et du venin de serpent comme moyens thérapeutiques. *Gaz. des hôpit.*, 1869, t. 42, p. 321.

Volcan. — Contribution à l'étude du mode d'action des venins. Thèse méd. Paris, 1939.

Wall (A. J.). — Indian snake venoms. Their nature and effects. Londres, 1883.

Zeheni. — Contribution à l'étude du mode d'action toxique et thérapeutique de certains venins. Thèse méd., Paris, 1938.

Zironi. — Cobra venom solution Hynson Wescott and Dunning; preliminary report of Council on Pharmacy and chemistry. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 5 oct. 1940, 115, p. 1196-1197.

— Sul mecanismo di azione del veneno dei serpenti nella cura di algia. *Terapia*, oct. 1940, 30, 177-181.

— L'action vasculaire du venin de cobra non filtré. Ses applications au traitement de l'hypertension. Monaco, *Méditerranée médicale*, 5e année, n° 56, 15 août 1938, p. 172.

Zundel. — Action physiologique et pathologique des venins sur le système neuro-cérébro-spinal. Thèse vét. Paris, 1947, n° 19.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

Les origines 9

Historique 11

Le Cobra. Origine et préparation du venin 13

Constitution chimique du venin 15

Le problème de la purification du venin 17
Technique de la purification du venin 18
Conservation des solutions de venin 19

Action physiologique du venin de cobra 20

Action vasculaire 21
Action du venin sur le système nerveux 22
Action du venin de cobra sur l'œil 26

Tolérance de l'organisme à l'égard du venin 30

Titrage. Présentation. Techniques. Posologie. Incompatibilités Contre-indications 33

Titrage 33
Présentation. Techniques. Posologie 34
Incompatibilités. Contre-indications 36

Traitement des algies par le venin de cobra 37

Affections douloureuses du segment antérieur 38
Affections d'origine traumatique 39
Troubles trophiques 42
Kératites bacillaires et spécifiques 44
Taie réchauffée 45
Kérato-conjonctivite phlycténulaire 45
Blépharo-conjonctivite chronique 45
Ulcère de Mooren 46
Migraine ophtalmique 48
Névralgies du zona ophtalmique 50
Névralgies trigéminales et sympathalgies 55

Action thérapeutique du venin de cobra dans les affections du fond d'œil 58

Affections hémorragiques de la rétine 60
Hémorragies dans le corps vitré d'origine traumatique 60
Hémorragies récidivantes des jeunes 60
Hémorragies rétiniennes de cause indéterminée 61
Apoplexies vitréennes des hypertendus 62
Rétinopathies hémorragiques des hypertendus 63
Rétinopathies exsudatives et hémorragiques des hypertendus 65
Rétinopathies diabétiques exsudatives et hémorragiques ... 66
Rétinopathies diabétiques avec rétinite proliférante 66

Troubles rétiniens sans lésions en foyers 68
Troubles circulatoires d'origine diabétique 68
Troubles circulatoires d'ordre hypertensif 69

Choroïdoses séniles et rétinites circinées 71
Chorio-rétinites 73
Rétinites pigmentaires 74
Chorio-rétinopathies myopiques 75
Amblyopies toxiques 79
Atrophies optiques de cause indéterminée 81
Glaucomes 81
Atrophie optique avec excavation sans hypertension 82

Conclusions 85

Bibliographie 89

Dépôt légal effectué en 1949 (2e trimestre).

25080 — Imprimeries Delmas, Bordeaux (31.0192). — 1949.